

CCDR • RMT C

SEPTEMBER 2010 • VOLUME 36 • ACS-9

SEPTEMBRE 2010 • VOLUME 36 • DCC-9

ISSN 1481-8531

An Advisory Committee Statement (ACS)**National Advisory Committee on Immunization (NACI)[†]****STATEMENT ON
MEASLES-MUMPS-RUBELLA-VARICELLA
VACCINE****Preamble**

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific and public health advice relating to immunization. The Public Health Agency of Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and is disseminating this document for information purposes. People administering the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of the Public Health Agency of Canada's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interest.

[†]This statement was prepared by Dr. Ben Tan and Dr. Shainoor Ismail and approved by NACI.

[†]**Members:** Dr. J. Langley (Chair), Dr. B. Warshawsky (Vice-Chairperson), Dr. S. Ismail (Executive Secretary), Dr. N. Crowcroft, Ms. A. Hanrahan, Dr. B. Henry, Dr. D. Kumar, Dr. S. McNeil, Dr. C. Quach-Thanh, Dr. B. Seifert, Dr. D. Skowronski, Dr. C. Cooper.

Liaison Representatives: Dr. B. Bell (Center for Disease Control and Prevention), Ms. K. Pielak (Canadian Nursing Coalition for Immunization), Dr. S. Rechner (College of Family Physicians of Canada), Dr. M. Salvadori (Canadian Pediatric Society), Dr. S. Pelletier (Community Hospital Infection Control Association), Dr. N. Sicard (Canadian Public Health Association), Dr. V. Senikas (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada), Dr. P. Plourde (Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel), Dr. P. Van Buynder (Council of Chief Medical Officers of Health).

Ex-Officio Representatives: Ms. M. Farhang-Mehr (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases), Dr. S. Desai (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases), Lt Col (Dr.) James Anderson (Department of National Defence), Dr. Ezzat Farzad (First National and Inuit Health Branch - Office of Community Medicine), Dr. J. Xiong (Biologics and Genetic Therapies Directorate), Dr. D. Elliot (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases), Dr. P. Varughese (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases), Dr. R. Pless (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases).

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)**Comité consultatif national de
l'immunisation (CCNI)[†]****DÉCLARATION SUR LE VACCIN CONTRE
LA ROUGEOLE, LA RUBÉOLE, LES OREILLONS
ET LA VARICELLE****Préambule**

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de la santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la ou des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par les fabricants du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver le vaccin et démontré son innocuité et son efficacité uniquement lorsqu'il est utilisé conformément à la monographie du produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de la santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment de déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

[†]La présente déclaration a été rédigée par Dr B. Tan et Dr S. Ismail et approuvée par le CCNI.

[†]**Membres :** Dr J. Langley (présidente), Dr B. Warshawsky (vice-présidente), Dr S. Ismail (secrétaire exécutive), Dr N. Crowcroft, M^{me} A. Hanrahan, Dr B. Henry, Dr D. Kumar, Dr S. McNeil, Dr C. Quach-Thanh, Dr B. Seifert, Dr D. Skowronski, Dr C. Cooper.

Représentants de liaison : Dr B. Bell (Center for Disease Control and Prevention des États-Unis), M^{me} K. Pielak (Coalition canadienne des infirmières et infirmiers pour l'immunisation), Dr S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada), Dr M. Salvadori (Société canadienne de pédiatrie), S. Pelletier (Association pour la prévention des infections à l'hôpital et dans la communauté), Dr N. Sicard (Association canadienne de santé publique), Dr V. Senikas (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), Dr P. Plourde (Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages), Dr P. Van Buynder (Conseil des médecins hygiénistes en chef).

Représentants d'office : M^{me} M. Farhang-Mehr (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Dr S. Desai (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Lt Col (Dr.) James Anderson (ministère de la Défense nationale), Dr Ezzat Farzad (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits), Bureau de la médecine communautaire, Dr J. Xiong (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques), Dr D. Elliot (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Dr P. Varughese (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Dr R. Pless (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses).



Introduction

This statement reviews the one available measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine, Priorix-Tetra™, GlaxoSmithKline (GSK) Inc., authorized for use in Canada, and makes recommendations for its use.

Measles-mumps-rubella (MMR) vaccine has been available in Canada since the 1970s, and univalent varicella vaccine has been available since 1998. MMR and univalent varicella vaccines cannot be administered in the same syringe, necessitating two injections at separate sites. The availability of a combined MMRV vaccine enables vaccine providers to reduce the number of injections.

Epidemiology

Please refer to the measles, mumps, rubella and varicella chapters in the most recent Canadian Immunization Guide (CIG) for the epidemiology of these individual diseases.⁽¹⁾ NACI has also published a mumps vaccine update in response to mumps outbreaks, which affected previously immunized adolescents and adults from 2004 to 2007 in the United Kingdom, the United States and Canada.⁽²⁾ NACI recommends a routine two-dose schedule for measles, and in 2007 extended the two-dose recommendation to include mumps (including catch-up second dose for children in schools and post-secondary institutions).^{(1),(2)} All provinces and territories in Canada currently provide two doses of MMR for children, with the first dose at 12 months and the second at either 18 months or 4 to 6 years of age. This complies with the two-dose recommendation for measles and mumps, with possible benefit also against rubella.

Since 1999, NACI's recommendation for varicella vaccine has been for a single dose for children 12 months to 12 years old and two doses for persons ≥ 13 years old.^{(1),(3)} The U.S. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended a single-dose varicella vaccine schedule in 1995, and in 2006 recommended that children aged 12 months to 12 years now receive two doses for the primary series, using either univalent varicella or combination MMRV vaccine.⁽⁴⁾ As part of the review of evidence for this ACS, a literature review on varicella epidemiology in Canada was prepared for NACI and will be published on the NACI website (<http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/index-eng.php#lr>). Recent reviews of the epidemiology of varicella in Canada and the U.S. are available and were reviewed by NACI.⁽⁴⁾⁻⁽⁶⁾ The rationale for the NACI recommendations supporting two-dose primary varicella immunization of children 12 months to 12 years of age is included in a separate statement, entitled "Varicella Vaccination Two-Dose Recommendations," and will not be repeated here.⁽⁷⁾

Preparations Authorized for Immunization

The MMRV vaccine manufactured by GlaxoSmithKline (GSK) Inc., Priorix-Tetra™, was authorized for use in Canada on July 30, 2007. The minimum Tissue Culture Infective Dose 50%

Introduction

Dans la présente déclaration, nous examinons le seul vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle (RROV) à avoir été homologué au Canada, Priorix-Tetra™, fabriqué par GlaxoSmithKline (GSK) Inc., et nous formulons des recommandations concernant son utilisation.

Le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO) est offert au Canada depuis les années 1970 et il existe un vaccin monovalent contre la varicelle depuis 1998. Les vaccins RRO et contre la varicelle ne peuvent être administrés dans la même seringue et requièrent deux injections sous-cutanées à des points différents. L'accès à un vaccin RROV combiné permet aux vaccinateurs de réduire le nombre d'injections.

Épidémiologie

Le lecteur est prié de se reporter aux chapitres respectifs sur la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle dans l'édition la plus récente du *Guide canadien d'immunisation* (GCI) pour connaître l'épidémiologie de chacune de ces maladies⁽¹⁾. Le CCNI a également publié une mise à jour sur le vaccin contre les oreillons à la suite des éclosions d'oreillons qui ont touché des adolescents et des adultes déjà vaccinés au Royaume-Uni (R.-U.), aux États-Unis (É.-U.) et au Canada entre 2004 et 2007⁽²⁾. Le CCNI recommande un calendrier systématique à deux doses pour la rougeole et a élargi en 2007 cette recommandation pour inclure les oreillons (y compris une deuxième dose de rattrapage pour les enfants dans les écoles et les établissements d'études postsecondaires)^{(1),(2)}. Toutes les provinces et tous les territoires du Canada offrent actuellement deux doses de RRO aux enfants, la première dose étant administrée à l'âge de 12 mois et la deuxième soit à l'âge de 18 mois ou entre 4 et 6 ans. Cette pratique est conforme à la recommandation préconisant l'administration de deux doses contre la rougeole et les oreillons et pourrait également assurer une protection contre la rubéole.

Depuis 1999, la recommandation du CCNI concernant le vaccin contre la varicelle portait sur l'administration d'une seule dose aux enfants de 12 mois à 12 ans et de deux doses aux personnes ≥ 13 ans^{(1),(3)}. L'ACIP aux É.-U. a recommandé en 1995 d'administrer une dose unique du vaccin contre la varicelle, puis a recommandé en 2006 que les enfants de 12 mois à 12 ans reçoivent dorénavant deux doses de la série primaire, soit du vaccin monovalent contre la varicelle soit du vaccin combiné RROV⁽⁴⁾. Dans le cadre de l'examen des données effectué pour la présente DCC, une recension des écrits sur l'épidémiologie de la varicelle au Canada a été réalisée pour le compte du CCNI et sera publiée sur le site Web du CCNI (<http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/index-fra.php#lr>). Des recensions récentes sur l'épidémiologie de la varicelle au Canada et aux É.-U. ont été publiées et ont été passées en revue par le CCNI⁽⁴⁾⁻⁽⁶⁾. Les recommandations du CCNI en faveur de l'administration de deux doses pour la primovaccination contre la varicelle aux enfants de 12 mois à 12 ans sont incluses dans une déclaration distincte « Recommandations relatives à l'administration de deux doses du vaccin contre la varicelle »; nous ne les répéterons donc pas dans la présente déclaration⁽⁷⁾.

Préparations vaccinales homologuées

Le vaccin RROV fabriqué par GlaxoSmithKline (GSK) Inc., Priorix-Tetra™, a été approuvé au Canada le 30 juillet 2007. La dose minimale de virus infectant 50 % des cultures tissulaires (DICT₅₀) ou la dose

(TCID₅₀) /Cell Culture Infective Dose (CCID₅₀) for each component antigen in MMRV is shown in Table 1. Since MMRV may replace the individual component vaccines, the TCID₅₀ for MMR and varicella vaccines available in Canada are also shown in Table 1 for comparison. MMRV does not contain thimerosal or other preservatives, but has trace amounts of neomycin sulphate and sorbitol. The Priorix-Tetra™ vial and syringe are latex-free.

Notably, the MMRV vaccines available in Canada and the United States are different (Table 1). In Canada the only MMRV vaccine available is Priorix-Tetra™. In the U.S. the licensed MMRV vaccine is ProQuad™, manufactured by Merck Inc.

Apart from discussing the rate of febrile seizures observed after the first dose of the Merck Inc. MMRV vaccine (ProQuad™) in the Adverse Reactions section below, the remainder of this NACI statement will focus solely on the GSK MMRV vaccine Priorix-Tetra™. A separate statement will be published later, should ProQuad™ receive authorization for use in Canada.

Efficacy and Immunogenicity

MMRV has been studied in children 9 months to 6 years of age. All published studies on MMRV to date have reported on immunogenicity and safety data only, with no data regarding clinical efficacy.

The available assays to detect varicella antibody in blood include complement fixation (CF), latex agglutination (LA), indirect immunofluorescence assay (IFA), neutralization test (NT), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and fluorescent antibody to membrane antigen (FAMA).⁽³⁾ The NT and FAMA tests correlate best with protection from disease but are cumbersome to perform and not readily available. Commercial antibody test kits employing LA and standard ELISA are usually able to detect the higher varicella antibody titers, which develop after wild-type infection, but may lack the sensitivity to detect the lower antibody titers typically found after single-dose vaccination.⁽³⁾ In contrast, FAMA and a more specific glycoprotein ELISA (gpELISA) test are considered sensitive enough to detect antibody levels post-vaccination. The pre-licensure Varivax™ and ProQuad™ studies for the most part utilized Merck Inc.'s proprietary gpELISA test, whereas studies involving GSK's Varilrix™ and Priorix-Tetra™ vaccines used an IFA and ELISA test.^(3,8) Since the correlation of antibody levels detected by different tests is largely unknown, it is not possible to make direct comparisons between the different manufacturers' products.

With one exception, most studies defined seropositivity as having a measles ELISA titer ≥ 150 mIU/mL, mumps ELISA titer ≥ 231 IU/mL, rubella ELISA titer ≥ 4 IU/mL and varicella IFA titer ≥ 4 (dilution). One study used mumps plaque reduction neutralization titer (seropositive if titer > 28 ED₅₀) instead of ELISA.⁽⁹⁾ Seroconversion was defined as converting from seronegative before, to seropositive after vaccination. The studies can be stratified according to number of doses of MMRV

minimale de virus infectant 50 % des cultures cellulaires (DICC₅₀) pour chaque antigène contenu dans le RROV est présentée au tableau 1. Comme le RROV peut remplacer les composants de chacun des autres vaccins, la DICC₅₀ pour le RRO et le vaccin contre la varicelle offerts au Canada sont également présentés au tableau 1 à des fins de comparaison. Le RROV ne renferme pas de thimérol ni d'autres agents de conservation, mais contient des traces infimes de sulfate de néomycine et de sorbitol. Le flacon de Priorix-Tetra™ ainsi que la seringue ne contiennent pas de latex.

Il convient de noter que différents vaccins RROV sont vendus au Canada et aux États-Unis (tableau 1). Au Canada, le seul vaccin RROV offert est Priorix-Tetra™. Aux États-Unis, le vaccin RROV homologué, ProQuad™, est fabriqué par Merck Frosst Inc.

Sauf la discussion concernant le taux de convulsions fébriles observé après l'administration de la première dose du vaccin ProQuad™ de Merck Frosst dans la section portant sur les effets secondaires, la recommandation du CCNI portera sur le vaccin RROV de GSK (Priorix-Tetra™). Une déclaration distincte sera publiée ultérieurement, advenant l'homologation du vaccin ProQuad™ au Canada.

Efficacité et immunogénicité

Le vaccin RROV a été étudié chez des enfants de 9 mois à 6 ans. Toutes les études portant sur ce vaccin publiées à ce jour n'ont traité que de l'immunogénicité et de l'innocuité, sans présenter de données sur l'efficacité clinique.

Il existe différents tests permettant de détecter les anticorps dirigés contre la varicelle dans le sang, notamment la réaction de fixation du complément (FC), l'agglutination au latex (AL), l'immunofluorescence indirecte (IFI), le test de neutralisation (TN), le dosage immuno-enzymatique (ELISA) et la recherche par un anticorps fluorescent de l'antigène de la membrane (FAMA).⁽³⁾ Le TN et la FAMA sont les épreuves qui sont le mieux corrélées à la protection contre la maladie, mais ils sont difficiles à réaliser et à obtenir. Les trousseaux commerciaux de détection des anticorps faisant appel à l'agglutination au latex et à la technique ELISA permettent généralement de détecter les titres plus élevés d'anticorps résultant d'une infection par le virus de type sauvage, mais peuvent ne pas être suffisamment sensibles pour déceler les titres plus faibles d'anticorps observés habituellement après une dose unique du vaccin.⁽³⁾ En revanche, la FAMA et une méthode ELISA plus spécifique utilisant des glycoprotéines (gpELISA) sont considérées assez sensibles pour détecter les titres anticorps après la vaccination. Les études préalables à l'homologation de Varivax™ et de ProQuad™ ont surtout eu recours à la technique brevetée de Merck Frosst (gpELISA), alors que celles qui portaient sur Varilrix™ et Priorix-Tetra™ de GSK faisaient appel à la technique IFI et aux tests ELISA.^(3,8) Comme la corrélation entre les titres d'anticorps détectés par différents tests est en grande partie inconnue, il est impossible de comparer directement les produits de différents fabricants.

À l'exception d'une étude, la plupart des études ont défini la séropositivité de la façon suivante : titre d'anticorps antirougeoleux à l'ELISA ≥ 150 mIU/ml, titre d'anticorps antiourlien à l'ELISA ≥ 231 UI/ml, titre d'anticorps antirubéoleux à l'ELISA ≥ 4 UI/ml et titre d'anticorps anti-varicelleux à l'IFI ≥ 4 (dilution). Une étude a utilisé le titre de séroneutralisation par réduction des plaques (séropositif si le titre > 28 DE₅₀) au lieu de la méthode ELISA.⁽⁹⁾ La séroconversion était définie comme le passage d'un statut séronégatif à un statut séropositif après la vaccination.

administered at various ages, with the level of evidence graded in Table 2. Immunological data from these studies have also been reviewed in a recent publication.⁽¹⁰⁾

Nolan et al. compared a single dose of MMRV with MMR plus varicella (MMR+V) or MMR alone in 240 children (80 in each group) aged 12 months in Australia. The seroconversion (SC) rate after MMRV for measles, mumps, rubella and varicella was 98%, 97%, 98% and 93%, respectively.⁽¹¹⁾ The SC rates and geometric mean titers (GMTs shown for the MMRV group in Table 2) for individual components were not significantly different from those achieved after MMR+V or MMR alone.

Knuf et al. randomized 371 children in Germany and Austria to two doses of MMRV, and 123 children to MMR+V followed by MMR (control group).⁽¹²⁾ The first dose was given after the first birthday, and the second dose six to eight weeks later. The MMRV vaccine had a minimum potency ($10^{4.4}$) of mumps vaccine virus similar to the commercial vaccine authorized in Canada. Serology was only performed after the second dose of vaccine. The seroconversion rate after two doses of MMRV was 100% for measles, rubella and varicella, and 98% for mumps. The GMTs after two doses of MMRV are shown in Table 2. The GMT for varicella was significantly higher in the MMRV group (4,932.1) as compared with the control group (155.2), which had only received one dose of varicella vaccine. The measles GMT was also significantly higher in the MMRV group (6,103.9 mIU/mL) as compared with the control group (3,719.2 mIU/mL), both of which received two doses of measles-containing vaccine. Overlapping of the 95% confidence intervals for the two groups' mumps GMTs was noted: two-dose MMRV (1,465.4 IU/mL) and one-dose MMR +V followed by MMR (1,667.8 IU/mL).

Vesikari et al. randomized 94 children in Finland to either two doses of MMRV, or MMR followed by MMRV.⁽¹³⁾ The first dose at 1 to 2 years of age involved an experimental dose-ranging lot of the GSK MMRV or Merck Inc.'s MMR-II. Serology was performed before and after the second dose. The seroconversion rate after the second dose of MMRV was 100% for measles, rubella and varicella, and 98% for mumps. In this study, the measles, mumps and rubella GMTs were similar in both study groups. As expected, the varicella GMT was higher in the two-dose MMRV group (1,585), compared with the MMR/MMRV control group (172).

Goh et al. randomized 300 children in Singapore to two doses of MMRV or MMR+V, the first dose at 9 months of age and the second at 12 months.⁽¹⁴⁾ The premise was that maternal varicella antibody would have disappeared by 9 months of age; indeed, only 21 (0.07%) children were seropositive for varicella at baseline before the first dose, and were excluded from further analysis. The seroconversion rate for measles, mumps, rubella and varicella after the first MMRV dose was 93%, 85%, 100% and 100%, respectively, and 100% for all components after the second MMRV dose. There was a clear boost in GMTs for each

Les études peuvent être réparties selon le nombre de doses de RROV administrées à divers âges, le niveau de preuve étant présenté au tableau 2. Les données immunologiques tirées de ces études ont également été passées en revue dans une publication récente⁽¹⁰⁾.

Nolan et coll. ont comparé l'effet d'une seule dose du vaccin RROV et le RRO associé au vaccin contre la varicelle (RRO+V) et RRO seul chez 240 enfants (80 dans chaque groupe) âgés de 12 mois en Australie. Le taux de séroconversion (SC) contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle après le RROV était de 98 %, 97 %, 98 % et 93 %, respectivement⁽¹¹⁾. Le taux de SC et les titres moyens géométriques (TMG présentés pour le groupe RROV au tableau 2) pour chacun des composants ne différaient pas significativement de ceux obtenus après le RRO+V ou le RRO seul.

Knuf et coll. ont choisi au hasard 371 enfants en Allemagne et en Autriche qui ont reçu deux doses du RROV, et 123 enfants à qui ils ont administré le RRO+V puis le RRO (groupe témoin)⁽¹²⁾. La première dose a été donnée après le premier anniversaire, et la deuxième dose 6 à 8 semaines plus tard. Le RROV possédait une concentration minimale ($10^{4.4}$) de la souche vaccinale du virus des oreillons similaire à celle du vaccin commercial homologué au Canada. Les tests sérologiques n'ont été effectués qu'après la seconde dose du vaccin. Le taux de séroconversion après deux doses de RROV s'élevait à 100 % contre la rougeole, la rubéole et la varicelle et à 98 % contre les oreillons. Les TMG après 2 doses de RROV sont illustrés au tableau 2. Le TMG contre la varicelle était significativement plus élevé dans le groupe RROV (4 932,1) que dans le groupe témoin (155,2), qui n'avait reçu qu'une seule dose du vaccin contre la varicelle. Le TMG contre la rougeole était aussi significativement plus élevé dans le groupe RROV (6 103,9 mUI/ml) que dans le groupe témoin (3 719,2 mUI/ml), qui ont également reçu deux doses de vaccin à composant anti-rougeoleux. Les intervalles de confiance à 95 % se superposaient pour les TMG contre les oreillons dans les deux groupes : deux doses de RROV (1 465,4 IU/ml) et une dose de RRO+V suivie du RRO (1 667,8 IU/ml).

Vesikari et coll. ont sélectionné au hasard 94 enfants en Finlande pour recevoir soit deux doses de RROV ou une dose de RRO suivie d'une dose de RROV⁽¹³⁾. La première dose administrée à l'âge de 1 à 2 ans était constituée d'un lot expérimental pour l'établissement de la dose du RROV de GSK ou du RRO-II de Merck Frosst. Des tests sérologiques ont été effectués avant et après la deuxième dose. Le taux de séroconversion pour la seconde dose de RROV s'élevait à 100 % contre la rougeole, la rubéole et la varicelle et à 98 % contre les oreillons. Dans cette étude, les TMG contre la rougeole, la rubéole et les oreillons étaient similaires dans les deux groupes de sujets. Comme prévu, le TMG contre la varicelle était plus élevé dans le groupe ayant reçu deux doses de RROV (1 585) que dans le groupe témoin RRO/RROV (172).

Goh et coll. ont sélectionné au hasard 300 enfants à Singapour pour recevoir 2 doses de RROV ou de RRO+V, la première dose à 9 mois et la seconde à 12 mois⁽¹⁴⁾. On pensait que les anticorps maternels contre la varicelle auraient disparu à l'âge de 9 mois; en effet, seulement 21 (0,07 %) enfants étaient séropositifs pour la varicelle au départ avant la première dose et ont été exclus de l'analyse. Le taux de séroconversion contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle après la première dose de RROV s'établissait à 93 %, 85 %, 100 % et 100 %, respectivement, et à 100 % contre tous les composants du vaccin après la deuxième dose de RROV. Les TMG contre chaque antigène du vaccin

vaccine component from first to second MMRV dose, and the GMTs were generally comparable between MMRV and MMR+V groups, with some exceptions. The measles GMT was significantly higher in the MMRV group after the first and second doses (2,907.7 mIU/mL and 4,199.7 mIU/mL, respectively), as compared with the MMR+V group (1,188.5 mIU/mL and 2,006.3 mIU/mL, respectively). The varicella GMT was similar between the groups after the first dose, but significantly higher in the MMRV group after the second dose (4,074.6) than in the MMR+V group (2,289.8). The reason for the differences is unclear, as both products contained components with similar TCID₅₀ doses.

Zepp et al. randomized 451 German children aged 12 to 23 months to either a single dose of MMRV or MMRV co-administered with the booster dose of DTaP-IPV-HBV-Hib (CoAdmin group).⁽¹⁵⁾ The results of the responses to individual vaccine antigens in both groups are summarized in Table 2, and further discussed and graded in the section below on the simultaneous administration with other vaccines.

Schuster et al. randomized children between 10 and 21 months of age in Germany to two doses of MMRV 42 days apart (732 subjects), or MMR+V followed 42 days later by MMR (238 subjects) in 2005.⁽⁹⁾ Serology was performed before and 42 days after each dose; unlike the earlier studies, the mumps serology was done using neutralization testing rather than ELISA. The seroconversion rates and GMTs for measles, mumps, rubella and varicella after the first and second doses were comparable between the groups (Table 2). In particular, the seroconversion rate for varicella was 95.5% and GMT was 80.4 after the first MMRV, improving to 99.7% and 1,903.3 after the second MMRV, respectively. In contrast, the comparison group had a varicella seroconversion rate of 95.6% and GMT of 84.0 after the first dose of MMR+V, and 97.5% and GMT of 80.3 after the second dose of MMR.

In a study by Gillet et al. conducted in Germany, France and Italy, children who had previously received a single MMR dose were randomized at either 15 to 23 months or 2 to 6 years of age (with ≥ 6 weeks after the first MMR dose) to receive an MMRV dose, followed by a univalent varicella vaccine dose six to eight weeks later (the MMRV group, N=195), or MMR plus univalent varicella vaccine doses simultaneously, followed by another univalent varicella vaccine dose six to eight weeks later (the MMR+V group, N=197).⁽¹⁶⁾ The seropositive rates after the first MMR and before MMRV were approximately 88% for measles, 92% for mumps, 97% for rubella and 5% for varicella for the 15- to 23-month-old subgroup and 95%, 93%, 99% and 11%, respectively for the 2- to 6-year-old subgroup (see Table 2). After the MMRV dose, the seropositivity improved to 100% for mumps and rubella, 99% for measles and 98% for varicella. The varicella seropositivity improved to 100% after the subsequent univalent varicella vaccine dose administered six to eight weeks later. There was significant boost in GMT for measles, mumps and rubella after the MMRV for both age subgroups (Table 2). After MMRV, the GMT for varicella was 93.2, increasing by 14-fold to 1,312.4 after the subsequent univalent varicella vaccine dose in the 15 to 23 month-old subgroup;

ont nettement augmenté de la première à la seconde dose de RROV et ils étaient en général comparables dans les groupes RROV et RRO+V, à quelques exceptions près. Le TMG contre la rougeole était significativement plus élevé dans le groupe RROV après la première et la deuxième dose (2 907,7 mUI/ml et 4 199,7 mUI/ml, respectivement) que dans le groupe RRO+V (1 188,5 mUI/ml et 2 006,3 mUI/ml, respectivement). Le TMG contre la varicelle était similaire dans les deux groupes après la première dose, mais significativement plus élevé dans le groupe RROV après la seconde dose (4 074,6) que dans le groupe RRO+V (2 289,8). On ignore la raison de ces différences, car dans les deux produits, les DICT₅₀ des composants étaient similaires.

Zepp et coll. ont classé au hasard 451 enfants allemands âgés de 12 à 23 mois en deux groupes, un recevant une seule dose de RRO et l'autre le RRO en même temps que la dose de rappel du DCaT-VPI-VHB-Hib (groupe covacciné)⁽¹⁵⁾. Les réponses à chacun des antigènes vaccinaux dans les deux groupes sont résumées au tableau 2 et sont analysées plus en profondeur et classées dans la section ci-dessous sur l'administration simultanée d'autres vaccins.

En 2005, Schuster et coll. ont classé au hasard des enfants en Allemagne âgés entre 10 et 21 mois en deux groupes : réception de deux doses du RROV à 42 jours d'intervalle (732 sujets) ou du RRO+V suivi 42 jours plus tard du RRO (238 sujets)⁽⁹⁾. Des tests sérologiques ont été effectués avant chaque dose et 42 jours après; à la différence des études antérieures, les auteurs ont utilisé le test de neutralisation plutôt que la méthode ELISA pour la sérologie des oreillons. Les taux de séroconversion et les TMG contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle après la première et la seconde dose étaient comparables d'un groupe à l'autre (tableau 2). En particulier, le taux de séroconversion contre la varicelle s'élevait à 95,5 % et le TMG à 80,4 après la première dose du RROV, et a grimpé à 99,7 % et à 1 903,3 après la seconde dose du RROV, respectivement. Par contre, le groupe de comparaison présentait un taux de séroconversion contre la varicelle de 95,6 % et un TMG de 84,0 après la première dose du RRO+V, et un taux de 97,5 % et un TMG de 80,3 après la seconde dose du RRO.

Dans une étude menée par Gillet et coll. en Allemagne, en France et en Italie, des enfants qui avaient déjà reçu une dose unique de RRO ont été répartis au hasard soit à l'âge de 15 à 23 mois ou de 2 à 6 ans (avec un intervalle de ≥ 6 semaines après la première dose de RRO) en deux groupes : réception d'une dose de RROV, suivie d'une dose du vaccin monovalent contre la varicelle 6 à 8 semaines plus tard (groupe RROV, N = 195) ou administration simultanée du RRO et du vaccin monovalent contre la varicelle, suivie d'une autre dose du vaccin monovalent contre la varicelle 6 à 8 semaines plus tard (groupe RRO+V, N = 197)⁽¹⁶⁾. Les taux de séropositivité après la première dose de RRO et avant l'administration du RROV oscillaient autour de 88 % pour la rougeole, 92 % pour les oreillons, 97 % pour la rubéole et 5 % pour la varicelle dans le sous-groupe des enfants de 15 à 23 mois et 95 %, 93 %, 99 % et 11 %, respectivement, dans le sous-groupe des 2 à 6 ans (voir le tableau 2). Après la dose de RROV, la séropositivité a atteint 100 % pour les oreillons et la rubéole, 99 % pour la rougeole et 98 % pour la varicelle. La séropositivité pour la varicelle est passée à 100 % après la dose subséquente du vaccin monovalent contre la varicelle administrée 6 à 8 semaines plus tard. On observait une augmentation significative du TMG contre la rougeole, les oreillons et la rubéole après le RROV dans les deux sous-groupes (tableau 2). Le TMG contre la varicelle était de 93,2 après le RROV, progressant par un facteur de 14 pour atteindre

for the 2- to 6-year-old subgroup, the varicella GMT was 88.2, increasing almost 13-fold to 1,109.6 after the univalent varicella vaccine. The increases in antigen-specific seropositivity rates in the MMRV and MMR+V (control) age subgroups were comparable (controls not shown in Table 2). In general, the baseline GMTs in the MMR+V control subgroups were similar or slightly higher, when compared with the MMRV subgroups; however, there was significant boosting of GMTs for each vaccine antigen in the control subgroups, comparable with the MMRV subgroups (not shown in Table 2; refer to original publication).

Halperin et al. conducted a study in Canada, Italy and Belgium, where 390 children previously immunized with MMR and univalent varicella vaccines after the first birthday were randomized to either MMRV or MMR+V as the second dose at 15 to 75 months of age (median 54 months).⁽¹⁷⁾ Before the dose of MMRV, 96%, 94%, 99% and 98% of subjects were seropositive for measles, mumps, rubella and varicella respectively. The seropositive rate at six to eight weeks after MMRV increased to 100% for each component, with a notable 27-fold increase in varicella GMT (from 93.2 to 2,532.7, see Table 2). The MMR+V control group also achieved 99% to 100% seropositivity, with comparable GMTs to the MMRV group. For varicella, the GMT was 2,532.7 after MMRV and 2,555.1 after MMR+V.

From the results of the studies summarized above, it is clear that significant boosting for all vaccine components occurs whether the second MMRV dose is administered six weeks after the first dose at 12 months of age, or at 15 months up to 5 to 6 years of age.

Antibody Persistence and Breakthrough Disease with Three-Year Follow-Up Post-Vaccination

The persistence of antibodies against measles, mumps, rubella and varicella was determined yearly, for up to three years after receipt of two doses of MMRV vaccine administered during the second year of life.^{(10),(12),(18)-(21)} Of the children randomized to two doses of MMRV or MMR+V (371 and 123 subjects, respectively) in the study by Knuf et al., 296 and 105 subjects were followed up at one year, 273 and 101 at two years, and 225 and 79 at three years post-vaccination, respectively.^{(10),(12)} By the third year post-vaccination, seropositivity for measles, mumps, rubella and varicella was 99%, 97.4%, 100% and 99.4% for the MMRV group, respectively (using ELISA test for measles, mumps and rubella, and IFA for varicella).⁽¹⁰⁾ The seropositivity rate for each vaccine antigen at three years in the MMRV group was slightly higher than, or identical with (rubella only), the MMR+V control group. The GMT for varicella antibody was noticeably higher in the MMRV group (225.5), as opposed to the MMR+V group (105.8) at the three-year follow-up, although the clinical significance of this is unknown.⁽¹⁰⁾

There were relatively few breakthrough varicella cases noted by the end of the three-year follow-up period, with only two mild

1 312.4 après la dose subséquente du vaccin monovalent contre la varicelle dans le sous-groupe des enfants de 15 à 23 mois; dans le sous-groupe des 2 à 6 ans, le TMG contre la varicelle s'établissait à 88,2, augmentant par un facteur de presque 13 pour atteindre 1 109,6 après le vaccin monovalent contre la varicelle. Les hausses des taux de séropositivité à l'égard d'un antigène particulier dans les sous-groupes RROV et RRO+V (témoin) étaient comparables (données sur les témoins non présentées au tableau 2). De façon générale, les TMG au départ dans les sous-groupes témoins RRO+V étaient similaires ou légèrement supérieurs, comparativement à ceux des sous-groupes RROV; on notait cependant une amplification significative des TMG contre chaque antigène vaccinal dans les sous-groupes témoins, comme dans les sous-groupes RROV (données non présentées au tableau 2; se reporter à la publication originale).

Halperin et coll. ont effectué une étude au Canada, en Italie et en Belgique, dans le cadre de laquelle 390 enfants ayant déjà reçu le RRO et le vaccin monovalent contre la varicelle après leur premier anniversaire ont été choisis au hasard pour recevoir soit le RROV ou le RRO+V comme seconde dose à l'âge de 15 à 75 mois (médiane de 54 mois)⁽¹⁷⁾. Avant la dose de RROV, 96 %, 94 %, 99 % et 98 % des sujets étaient séropositifs pour la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle, respectivement. Six à 8 semaines après le RROV, le taux de séropositivité à l'égard de chacun des composants est passé à 100 %, le TMG contre la varicelle étant notamment 27 fois plus élevé (progression de 93,2 à 2 532,7, voir le tableau 2). Le groupe témoin RRO+V a également obtenu un taux de séropositivité de 99 à 100 %, les TMG étant comparables à ceux du groupe RROV. Le TMG contre la varicelle a atteint 2 532,7 après le RROV et 2 555,1 après le RRO+V.

Comme le montrent les résultats des études résumées ci-dessus, la réponse à tous les composants du vaccin est amplifiée de manière significative, que la seconde dose du RROV soit administrée 6 semaines après la première à l'âge de 12 mois, ou entre l'âge de 15 mois et de 5-6 ans.

Persistence des anticorps et maladie des vaccinés pendant une période de suivi de trois ans après la vaccination

La persistance des anticorps contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle a été évaluée chaque année, jusqu'à 3 ans suivant l'administration de deux doses du RROV au cours de la deuxième année de vie.^{(10),(12),(18-21)} Dans l'étude de Knuf et coll., parmi les enfants choisis au hasard pour recevoir deux doses de RROV ou de RRO+V (371 et 123 sujets, respectivement) 296 et 105 sujets ont été suivis après 1 an, 273, et 101 après 2 ans, et 225 et 79 trois ans après la vaccination, respectivement.^{(10),(12)} Trois années après la vaccination, le taux de séropositivité pour la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle s'établissait à 99 %, 97,4 %, 100 % et 99,4 % dans le groupe RROV, respectivement (selon le test ELISA pour la rougeole, les oreillons et la rubéole et l'IFI pour la varicelle)⁽¹⁰⁾. Le taux de séropositivité pour chaque antigène vaccinal après 3 ans était légèrement plus élevé dans le groupe RROV que dans le groupe témoin RRO+V ou était identique (rubéole seulement). Le TMG des anticorps contre la varicelle était sensiblement plus élevé dans le groupe RROV (225,5) que dans le groupe RRO+V (105,8) après 3 ans de suivi, mais on ignore la signification clinique de ces résultats.⁽¹⁰⁾

Les cas de varicelle des vaccinés étaient relativement rares à la fin des 3 années de suivi : seulement 2 cas bénins chez les 225 sujets qui ont

cases among the 225 subjects completing follow-up in the MMRV group, and five cases among the 79 subjects (four with mild and one with moderate severity) followed up in the MMR+V group.⁽¹⁰⁾

Recommended Usage

In a separate statement, NACI recommends that children 12 months to 12 years of age receive two doses of varicella-containing vaccine for primary immunization, as this has been shown to reduce the risk of breakthrough (vaccine-modified) disease. Since MMRV has been authorized for a two-dose primary schedule and provides an opportunity to reduce the number of injections, **MMRV may be used in place of individual MMR and varicella vaccines.** NACI does not at this time specify any preference for using either MMRV vaccine, or MMR and univalent varicella vaccines separately. The upper age limit of 12 years is based on previous immunogenicity and safety experience with the manufacturer's individual component vaccines (PriorixTM and VarilrixTM), and will remain the recommended upper age limit until such time as data are available regarding MMRV use in adolescents and adults. *NACI recommendation – Grade A.*

There are currently no data on the use of MMRV for susceptible children or adults in post-exposure or outbreak situations involving wild-type measles, mumps, rubella and varicella viruses; however, MMRV would not be required in outbreaks or exposures involving any single viral pathogen, where either MMR or univalent varicella vaccine may be utilized. As noted under "Contraindications" below, persons with impaired immune function, including primary or secondary immunodeficiency disorders, should not receive MMRV. **For disease prevention in post-exposure situations involving immunocompromised children and adults, varicella zoster immune globulin (VariZIGTM) should be used to prevent varicella, and immune serum globulin (ISG) to prevent measles** (refer to the Canadian Immunization Guide 2006, pp. 353–62).^{(1),(22)} *NACI recommendation – Grade A.*

Schedule and Dosage

MMRV is supplied in single-dose vials containing lyophilized powder. It has to be mixed with the diluent, which is supplied in ampoules or prefilled syringes. The reconstituted dose is 0.5 mL, and contains the minimum TCID₅₀ potency shown in Table 1 for measles, mumps, rubella and varicella viruses.

Primary Immunization

NACI recommends that the first dose of MMRV be administered at 12 to 15 months of age, and the second at 18 months or at 4 to 6 years of age (preschool). As stipulated in the product monograph, the doses may be administered more closely together, with a preferred minimum interval of six weeks between doses. *NACI recommendation – Grade A.*

Since the most effective age for administering the second dose is currently unknown, the permissible range for the timing of the second dose allows jurisdictions with existing two-dose

terminé le suivi dans le groupe RROV et 5 cas chez les 79 sujets (4 d'intensité légère et 1 d'intensité modérée) suivis dans le groupe RRO+V⁽¹⁰⁾.

Indications

Dans une déclaration distincte, le CCNI recommande que les enfants de 12 mois à 12 ans reçoivent deux doses du vaccin à composant antivarielleux pour la primovaccination, car des études ont démontré que cela réduirait le risque de maladie des vaccinés (modifiée par le vaccin). Comme le RROV a été homologué pour un calendrier primaire à deux doses et permet de réduire le nombre d'injections, le **RROV peut être utilisé au lieu du vaccin RRO et du vaccin contre la varicelle.** Pour le moment, le CCNI n'indique pas de préférence pour l'une ou l'autre option : RROV ou RRO et vaccin monovalent contre la varicelle séparément. La limite d'âge de 12 ans est basée sur une expérience antérieure sur l'immunogénicité et l'innocuité avec chacun des composants vaccinaux du fabricant (Priorix^{MC} et Varilrix^{MC}) et demeurera la limite d'âge recommandée jusqu'à ce qu'on dispose de données concernant l'utilisation du RROV chez les adolescents et les adultes. *Recommandation du CCNI de catégorie A.*

On ne dispose pour le moment d'aucune donnée sur l'utilisation du RROV chez les enfants ou les adultes réceptifs après une exposition ou lors d'éclotions d'infections dues aux virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle de type sauvage; l'administration du RROV ne serait pas cependant requise lors d'éclotions ou d'expositions impliquant un seul virus pathogène, le RRO ou le vaccin monovalent contre la varicelle pouvant alors être employé. Comme nous l'avons indiqué dans la section « Contre-indications » ci-dessous, les personnes souffrant d'un déficit immunitaire, notamment d'une immunodéficience primitive ou secondaire, ne devraient pas recevoir le RROV. **Pour la prévention de la maladie chez des enfants ou des adultes immunodéprimés qui ont été exposés, il convient d'utiliser les immunoglobulines contre la varicelle et le zona (VariZIG^{MC}) pour prévenir la varicelle et des immunoglobulines sériques (IgS) pour prévenir la rougeole** (se reporter au GCI 2006, pp. 389–399)^{(1),(22)}. *Recommandation du CCNI de catégorie A.*

Calendrier et posologie

Le RROV est distribué en fioles unidoses contenant de la poudre lyophilisée. Il doit être mélangé avec le diluant, qui est offert en ampoules, dans des fioles ou des seringues préremplies. La dose reconstituée est de 0,5 ml et renferme la DICT₅₀ de puissance minimum indiquée au tableau 1 pour les virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle.

Primovaccination

Le CCNI recommande que la première dose du RROV soit administrée à l'âge de 12 à 15 mois et la seconde dose à l'âge de 18 mois ou de 4 à 6 ans (avant l'entrée à l'école). Comme il est indiqué dans la monographie de produit, les doses peuvent être plus rapprochées, l'intervalle minimum préférentiel étant de 6 semaines entre les doses. *Recommandation du CCNI de catégorie A.*

Comme on ne connaît pas actuellement l'âge auquel il est plus efficace d'administrer la seconde dose du vaccin, la plage temporelle autorisée pour l'administration de la seconde dose permet aux provinces et aux

MMR programs to provide the second MMRV dose at 18 months or 4 to 6 years of age. Vaccine providers also have the option of providing the second dose any time between these two ages, for those who do not wish to wait until preschool to complete the two-dose series. An advantage for the second dose at 18 months is that it boosts the varicella antibody response, which may be suboptimal after the first dose at 12 months, and corrects primary vaccine failure (see the NACI statement "Varicella Vaccination Two-Dose Recommendations"⁽⁷⁾). The studies outlined in the immunogenicity section above demonstrated a significant boosting in varicella antibody levels when the second MMRV was administered as close as six weeks after the first dose (Table 2). The ACIP in the U.S. recommends the second dose of MMRV at 4 to 6 years of age, which would boost immunity before school entry. However, since breakthrough disease and outbreaks have occurred in preschool children (at day care centres), a second dose would have to be provided earlier than 4 to 6 years to protect children during the preschool years.^{(4),(23)}

Catch-up Immunization

Two doses of MMRV a minimum of six weeks apart may also be administered up to 12 years of age as catch-up for those not previously immunized with MMR and varicella vaccines, who are therefore susceptible to these vaccine-preventable diseases. *NACI recommendation – Grade B.*

Children under 12 years of age who have had only one dose of a varicella-containing vaccine should generally be offered a second dose as a catch-up. If the child has already received two doses of MMR previously, then the second varicella dose should be provided as a univalent varicella preparation. If the child has received only one dose of MMR and one dose of varicella vaccine, then the second dose can be provided as MMRV, or as MMR and varicella separately. See the tables in the concurrent NACI statement "Varicella Vaccination Two-Dose Recommendations"⁽⁷⁾ for specific timelines regarding catch-up vaccination. *NACI recommendation – Grade B.*

In general, those with a history of laboratory-confirmed breakthrough disease need not receive the second varicella-containing vaccine dose. In deciding on the timing of the second dose, vaccine providers should consider factors such as the current age of the child, attendance at a day care centre or school (especially at the outset of a cluster of varicella cases), and the previous number of doses of MMR vaccine received.

Route of Administration

Priorix-TetraTM should be injected subcutaneously (SC), or intramuscularly (IM) in the deltoid region of the upper arm. A study of healthy children randomized to receive MMRV either subcutaneously or intramuscularly found the vaccine to be well tolerated and highly immunogenic when administered through either route.⁽²⁴⁾

territoires qui disposent de programmes comportant deux doses de RRO d'offrir la deuxième dose de RROV à l'âge de 18 mois ou entre 4 et 6 ans. Les vaccinateurs ont également le choix de donner la seconde dose à n'importe quel moment entre ces deux âges, lorsque des parents ne veulent pas attendre jusqu'à l'entrée à l'école de leur enfant pour terminer la série de deux doses. Un des avantages associés à l'administration de la deuxième dose à l'âge de 18 mois est qu'elle stimule la réponse immunitaire contre la varicelle, qui peut être sous-optimale après la première dose reçue à l'âge de 12 mois, et qu'elle corrige l'échec de la primovaccination (voir la déclaration du CCNI « Recommandations relatives à l'administration de deux doses du vaccin contre la varicelle »)⁽⁷⁾. Les études décrites dans la section sur l'immunogénicité ci-dessus ont mis en évidence une augmentation significative des concentrations d'anticorps contre la varicelle lorsque la seconde dose du RROV était administrée dans un délai aussi rapproché que 6 semaines après la première dose (tableau 2). L'ACIP aux É.-U. recommande d'administrer la seconde dose du RROV à l'âge de 4 à 6 ans, ce qui stimulerait l'immunité avant l'entrée à l'école. Cependant, vu que des cas de maladie des vaccinés et des éclosons sont survenus chez des enfants d'âge préscolaire (garderies), une deuxième dose devrait être offerte plus tôt qu'à l'âge de 4 à 6 ans pour protéger les enfants d'âge préscolaire^{(4),(23)}.

Vaccination de rattrapage

Deux doses du RROV peuvent également être administrées à un intervalle minimal de 6 semaines jusqu'à l'âge de 12 ans comme vaccination de rattrapage dans le cas de ceux qui n'ont pas déjà reçu le vaccin RRO et celui contre la varicelle et qui sont donc réceptifs à ces maladies évitables par la vaccination.

Recommandation du CCNI de catégorie B.

On devrait généralement offrir une seconde dose comme mesure de rattrapage aux enfants de moins de 12 ans qui n'ont reçu qu'une seule dose d'un vaccin à composant antivarielleux. Si un enfant a déjà reçu deux doses du RRO, la seconde dose contre la varicelle devrait être offerte sous la forme d'un vaccin monovalent contre la varicelle. Si un enfant n'a reçu qu'une seule dose du RRO et une dose du vaccin contre la varicelle, on peut alors administrer comme seconde dose le RROV, ou encore le RRO et le vaccin contre la varicelle séparément. Pour le calendrier précis de la vaccination de rattrapage, voir les tableaux de la déclaration concurrente du CCNI, « Recommandations relatives à l'administration de deux doses du vaccin contre la varicelle ». *Recommandation du CCNI de catégorie B.*

En règle générale, il n'est pas nécessaire que les personnes qui ont souffert de la maladie des vaccinés confirmée en laboratoire reçoivent la seconde dose du vaccin à composant antivarielleux. Avant de décider à quel moment administrer la seconde dose, les vaccinateurs devraient prendre en compte certains facteurs comme l'âge actuel de l'enfant, la fréquentation d'une garderie ou d'une école (en particulier lors de l'apparition d'une grappe de cas de varicelle) et le nombre antérieur de doses de RRO reçues.

Voie d'administration

Le vaccin Priorix-Tetra^{MC} devrait être injecté par voie sous-cutanée (SC) ou intramusculaire (IM), de préférence dans la région du deltoïde. Une étude, portant sur des enfants en santé choisis au hasard pour l'administration sous-cutanée ou intramusculaire du RROV, a démontré que le vaccin était bien toléré et que l'immunogénicité était élevée en utilisant soit l'une ou l'autre des voies d'administration⁽²⁴⁾.

The vaccine should be administered subcutaneously in subjects with bleeding disorders (e.g., thrombocytopenia or any coagulation disorder). The vaccine should not be administered intravascularly or intradermally.

Booster Doses and Re-Immunization

Based on the available information, booster dose(s) of MMRV is/are not recommended after the primary series of two doses.

Serologic Testing

Serologic testing for measles, mumps, rubella and varicella antibodies post-immunization with MMRV vaccine is unnecessary and not recommended, either before, between or after the primary two-dose series. The commonly available laboratory tests (e.g., ELISA, IFA) used to document immunity after wild-type varicella infection may not be sensitive enough to detect protective antibody levels, especially after a single dose of varicella-containing vaccine (it is still unknown if the higher titers seen after two doses of varicella-containing vaccine are detected by these tests).⁽³⁾

Storage Requirements

The lyophilized product should be protected from light. The vaccine should only be reconstituted with the diluent supplied by the manufacturer for this purpose. Both lyophilized product and diluent should be stored in a refrigerator at 2°C to 8°C. It should not be frozen. The expiry date of the vaccine is indicated on the label and packaging.

The reconstituted vaccine should be administered as soon as possible; if necessary, reconstituted vaccine may be stored in a refrigerator at 2°C to 8°C for up to eight hours.

Simultaneous Administration with Other Vaccines

MMRV can be given simultaneously (but at separate injection sites) with DTaP, Hepatitis B, IPV, Hib, and pneumococcal conjugate 10 vaccines.

A study by Zepp et al. randomized children 12 to 23 months old in Germany to a single dose of MMRV (137 subjects), DTaP-HBV-IPV/Hib (135 subjects), or MMRV and DTaP-HBV-IPV/Hib (CoAdmin group, 134 subjects).⁽¹⁵⁾ The MMRV used contained a slightly lower mumps TCID₅₀ (10^{3.7}) as opposed to the commercial product in Canada (10^{4.4}). Seroconversion to measles, mumps, rubella and varicella was achieved by 95%, 80%, 99% and 98% of subjects in the CoAdmin group, as compared with 97%, 80%, 100% and 100% in the MMRV-only group, respectively.⁽¹⁵⁾ The GMTs were comparable between the groups with respect to mumps and rubella, but slightly lower for measles (3,441.8 mIU/mL versus 4,419.2 mIU/mL) and varicella (288.6 versus 316.0) in the CoAdmin group compared with the MMRV-only group. Seroconversion rates and GMTs for antibodies to diphtheria, tetanus, hepatitis B (HBsAb), pertussis toxin, filamentous hemagglutinin, pertactin, polio 1, polio 2, polio 3 and PRP (Hib) were high (93%–100%), and comparable between the DTaP-HBV-IPV/Hib group and the CoAdmin group. The GMT for HBsAb was higher in the CoAdmin group (6,017

Pour les personnes souffrant de troubles de saignement, (c.-à-d. thrombocytopénie ou tout trouble de coagulation), le vaccin devrait être administré par voie sous-cutanée; le vaccin ne devrait pas être administré par voie intra-vasculaire ou intradermique.

Doses de rappel et revaccination

D'après les données disponibles, il n'est pas recommandé d'administrer des doses de rappel du RROV après la série primaire de deux doses.

Tests sérologiques

Les tests sérologiques pour détecter les anticorps contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle après l'administration du RROV ne sont pas nécessaires ni recommandés avant, entre ou après les deux doses de la série primaire. Les épreuves courantes de laboratoire (p. ex. ELISA, IFI) utilisées pour documenter l'immunité après une infection par le virus de la varicelle de type sauvage peuvent ne pas être assez sensibles pour détecter les titres d'anticorps protecteurs, en particulier après l'administration d'une seule dose d'un vaccin à composant antivarielleux (on ignore toujours si les titres plus élevés d'anticorps après 2 doses d'un vaccin à composant antivarielleux sont décelables à l'aide de ces tests)⁽³⁾.

Conditions d'entreposage

Le produit lyophilisé doit être conservé à l'abri de la lumière. Le vaccin ne devrait être reconstitué qu'avec le diluant fourni à cette fin par le fabricant. Le produit lyophilisé de même que le diluant devraient être conservés au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C. Ils ne devraient pas être congelés. La date de péremption du vaccin est indiquée sur l'étiquette et l'emballage.

Une fois reconstitué, le vaccin devrait être administré le plus rapidement possible; au besoin, le vaccin reconstitué peut être conservé au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C pendant une période maximale de 8 heures.

Administration simultanée d'autres vaccins

Le RROV peut être administré en même temps (mais à des points d'injection distincts) que le DCaT, les vaccins contre l'hépatite B, contre le Hib et le vaccin antipneumococcique conjugué 10 (VPI).

Dans une étude menée par Zepp et coll., des enfants de 12 à 23 mois vivant en Allemagne ont reçu au hasard soit une seule dose du RROV (137 sujets), du DCaT-VHB-VPI/Hib (135 sujets) ou du RROV en plus du DCaT-VHB-VPI/Hib (groupe covacciné, 134 sujets)⁽¹⁵⁾. Le RROV utilisé contenait une DICT₅₀ légèrement plus faible (10^{3.7}) que le produit vendu au Canada (10^{4.4}). Une séroconversion contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle a été observée chez 95 %, 80 %, 99 % et 98 % des sujets dans le groupe covacciné, comparativement à 97 %, 80 %, 100 % et 100 % dans le groupe ayant reçu le RROV seulement⁽¹⁵⁾. Les TMG contre les oreillons et la rubéole étaient comparables d'un groupe à l'autre, mais étaient légèrement plus faibles contre la rougeole (3 441,8 mUI/ml contre 4 419,2 mUI/ml) et la varicelle (288,6 versus 316,0) dans le groupe covacciné comparativement au groupe RROV-seulement. Les taux de séroconversion et les TMG des anticorps contre la diphtérie, le tétanos, l'hépatite B (AChBs), l'anatoxine coquelucheuse, l'hémagglutinine filamenteuse et la pertactine coquelucheuses, la polio 1, la polio 2, la polio 3 et le PRP (Hib) étaient élevés (93 %-100 %) et comparables dans le groupe DCaT-VHB-VPI/Hib et le groupe covacciné. Le TMG contre les AChBs était plus élevé dans le groupe covacciné (6 017 mUI/ml)

mIU/mL) compared with the DTPa-HBV-IPV/Hib group (4.602,4 mIU/mL).

An open, controlled study by Vesikari et al. examined the safety, reactogenicity and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when co-administered with MMRV vaccine. The study randomized 325 healthy 12- to 14-month-old children to one of three groups (Group 1: PHiD-CV and MMRV vaccine, followed six to eight weeks later by MMRV and DTPa-HBV-IPV/Hib vaccines; Group 2: DTPa-HBV-IPV/Hib and MMRV vaccines followed six to eight weeks later by PHiD-CV and MMRV vaccine; Group 3: PHiD-CV and DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine during one vaccination visit). The investigation revealed that PHiD-CV and MMRV vaccine can be co-administered without compromising the safety and immunogenicity profiles of either vaccine. Co-administration resulted in an additive effect in terms of the reactogenicity of the vaccines but did not exacerbate the individual reactogenicity profiles.⁽²⁵⁾

No published immunogenicity data are currently available when simultaneously administering MMRV with meningococcal C conjugate, meningococcal quadrivalent conjugate, pneumococcal conjugate 7, pneumococcal polysaccharide 23 or influenza vaccines. However, there are currently no theoretical reasons why co-administration with these other vaccines would interfere with the response to MMRV vaccine.

Apart from the study by Vesikari et al., in which one group received sequential MMR and MMRV vaccines from two different manufacturers, there is insufficient information on the interchangeability of MMR and MMRV vaccines.⁽¹³⁾

Adverse Reactions

Data from the published studies and from the manufacturer's database of over 6,700 administered doses have shown that MMRV is well tolerated. Adverse events were followed for 42 days post-vaccination. When MMRV was given as a single dose to children after the first birthday, pain was observed in 11%, redness in 52%, swelling in 17%, any degree of fever in 29% (but only 10% with fever $\geq 39.5^\circ\text{C}$) and vesicular rash in about 4%.⁽¹¹⁾ This was comparable to the MMR+V or MMR groups.

When two primary doses of MMRV were administered six to eight weeks apart after 12 months of age, the first dose was associated with a higher rate of adverse events; i.e., pain in 8% to 12%, redness in 30%, swelling in 10%, fever in 60% to 68% (10% $\geq 39.5^\circ\text{C}$), and measles/rubella-like or varicella-like rashes in 3% to 5%.^{(9),(12)} These rates were comparable to the group given MMR+V, except for fever, which was significantly lower in the MMR+V group, 50% (10% $\geq 39.5^\circ\text{C}$). The rates were lower after the second dose of MMRV; pain in 9% to 14%, redness in 33%, swelling in 14%, fever in 36% to 43% (5% $\geq 39.5^\circ\text{C}$) and measles/rubella-like rash in 1%.^{(9),(12)}

que dans le groupe DCaT-VHB-VPI/Hib (4 602,4 mIU/ml).

Dans une étude ouverte comparative, Vesikari et coll. ont examiné l'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel du vaccin antipneumococcique conjugué 10-valent qui utilise une protéine D d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae* (PHiD-CV) lorsqu'elle est coadministrée avec le vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle (RROV). Dans le cadre de cette étude, 325 enfants en santé, âgés de 12 à 14 mois, ont été randomisés en 3 groupes (groupe 1 : administration des vaccins PHiD-CV et RROV suivie, 6 à 8 semaines plus tard, de l'administration des vaccins RROV et DCaT-HB-VPI/Hib; groupe 2 : administration des vaccins DCaT-HB-VPI/Hib et RROV suivie, 6 à 8 semaines plus tard, de l'administration des vaccins PHiD-CV et RROV; groupe 3 : administration des vaccins PHiD-CV et DCaT-HB-VPI/Hib pendant la même consultation). On a constaté que les vaccins PHiD-CV et RROV peuvent être coadministrés sans compromettre l'innocuité et l'immunogénicité de l'un ou l'autre des vaccins. L'administration concomitante a entraîné un effet additif pour ce qui est de la réactogénicité des vaccins, mais n'a pas exacerbé la réactogénicité propre à chaque vaccin⁽²⁵⁾.

On ne dispose pour le moment d'aucune donnée sur l'immunogénicité du RROV lorsqu'il est administré en même temps que le vaccin conjugué contre le méningocoque C, le vaccin conjugué quadrivalent contre le méningocoque, le vaccin conjugué heptavalent contre le pneumocoque, le vaccin polysaccharidique 23-valent contre le pneumocoque ou le vaccin antigrippal. En théorie, rien ne donne à penser que l'administration simultanée d'autres vaccins pourrait altérer la réponse au RROV.

En dehors de l'étude de Vesikari et coll., dans laquelle un groupe de sujets a reçu le RRO puis le RROV de deux fabricants différents, il existe peu d'information sur l'interchangeabilité du RRO et du RROV⁽¹³⁾.

Effets secondaires

Les données provenant d'études publiées et de la base de données du fabricant sur plus de 6 700 doses administrées ont montré que le RROV est bien toléré. Une surveillance des effets secondaires a été effectuée pendant les 42 jours qui ont suivi la vaccination. Lorsqu'une seule dose du RRO avait été administrée à des enfants après le premier anniversaire, les effets secondaires suivants ont été observés : douleur chez 11 %, érythème chez 52 %, œdème chez 17 %, fièvre quelconque chez 29 % (mais seulement 10 % ont présenté une fièvre $\geq 39,5^\circ\text{C}$) et éruption vésiculaire chez environ 4 %⁽¹¹⁾. Des observations comparables ont été faites dans le groupe RRO+V ou RRO.

Lorsque deux doses de la série primaire du RROV ont été administrées à un intervalle de 6 à 8 semaines après l'âge de 12 mois, la première dose a été associée à un taux plus élevé d'effets secondaires : douleur chez 8 à 12 %, érythème chez 30 %, œdème chez 10 %, fièvre chez 60 à 68 % (10 % $\geq 39,5^\circ\text{C}$) et éruption cutanée ressemblant à celle de la rougeole/rubéole ou de la varicelle chez 3 à 5 %^{(9),(12)}. Ces taux sont comparables à ceux dans le groupe RRO+V, sauf dans le cas de la fièvre, dont l'incidence est significativement plus faible dans le groupe RRO+V, soit 50 % (10 % $\geq 39,5^\circ\text{C}$). Les taux étaient plus bas après la deuxième dose du RROV : douleur chez 9 à 14 %, érythème chez 33 %, œdème chez 14 %, fièvre chez 36 à 43 % (5 % $\geq 39,5^\circ\text{C}$) et éruption cutanée ressemblant à celle de la rougeole/rubéole chez 1 %^{(9),(12)}.

When MMRV was administered as the second dose at 15 to 75 months of age after having previously received MMR+V after the first birthday, the rates for pain were 33% (pain on moving the limb in 1%), redness 37% (>20 mm in 14%), swelling 22% (>20 mm in 5%), fever 19% (2% $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$).⁽¹⁷⁾ These were not significantly different from the control group, which received MMR+V as the second dose, except for pain, which was lower in the MMR+V group (24%). A similar observation was made in the study by Vesikari et al. where pain was reported by 73% in the group receiving second-dose MMRV (after previous MMRV) and 58% in the group receiving MMRV (after previous MMR).⁽¹³⁾

When MMRV was administered at least six weeks after previous MMR in 15 to 23 month-old and 2 to 6 year-old children in the study by Gillet et al., the rates of generalized rash, varicella-like rash, measles or rubella-like rash, local pain and swelling were all comparable to the corresponding control subgroups, who received MMR+V.⁽¹⁶⁾ However, local site (any size) redness was significantly more common in the MMRV group (28%), when compared to the MMR+V group (12% to 13%) for the 15 to 23 month-old age group, but not the 2 to 6 year-old age group. Redness measuring > 20 mm was not significantly different between study and control groups for either age group. Fever $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ occurring within 14 days post-vaccination in 15 to 23 month-old children was more common in the MMRV subgroup (41%), than in the MMR+V subgroup (32%). For the 2 to 6 year-old children, the proportion reporting fever $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ was similar for the MMRV and MMR+V subgroups (16% and 21%, respectively). The rates of fever $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ were also significantly higher in the 15 to 23 month-old, as compared with the 2 to 6 year-old children in both study and control groups. However, the rate of Grade 3 fever (i.e., $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$) post-vaccination was not significantly different between study and control groups (2% to 3% each). Fever $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ was also documented up to 42 days post-vaccination; the rates were consistently higher in the MMRV subgroups (53% and 30% for the 15 to 23 month-old and 2 to 6 year-old age groups), compared with the MMR+V subgroups (44% and 30%, respectively).

In the study where MMRV was administered simultaneously with DTaP-HBV-IPV/Hib, the rate of localized redness, swelling and rash at the MMRV and DTaP-HBV-IPV/Hib injection sites in the CoAdmin group was comparable to those in the single (individual) vaccine groups.⁽¹⁵⁾ The rate of fever in the CoAdmin group was comparable with the MMRV group (76% versus 74% respectively), which were both higher than the DTaP-HBV-IPV/Hib group (48%), suggesting that the MMRV was more likely responsible for the fever in the CoAdmin group.

Febrile Seizures after First Dose of ProQuad™ in the U.S. (Currently Not Authorized in Canada)

Febrile seizures are reported in 2% to 5% of children between the ages of 3 months and 5 years.⁽²⁰⁾ They are frequently associated with underlying viral infections and may follow childhood immunizations. Febrile seizures that are generalized but short-lived (< 15 minutes), that occur at the height of the fever and

Quand le RROV a été utilisé pour la deuxième dose à l'âge de 15 à 75 mois chez des sujets qui avaient reçu une dose de RRO+V après leur premier anniversaire, les effets secondaires suivants ont été recensés : douleur chez 33 % (douleur à la mobilisation du membre chez 1 %), érythème chez 37 % (> 20 mm chez 14 %), œdème chez 22 % (> 20 mm chez 5 %), fièvre chez 19 % (2 % $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$)⁽¹⁷⁾. Il n'y avait pas de différence significative entre ces taux et ceux du groupe témoin qui avait reçu le RRO+V comme deuxième dose, sauf en ce qui concerne la douleur, dont l'incidence était plus faible dans le groupe RRO+V (24 %). Une observation similaire a été faite dans l'étude de Vesikari et coll. : 73 % des sujets dans le groupe ayant reçu la deuxième dose de RROV (après une première dose de RROV) et 58 % dans le groupe RROV (après une première dose de RRO) ont signalé une douleur⁽¹³⁾.

Lorsque le RROV a été administré au moins 6 semaines après une première dose de RRO chez des enfants de 15 à 23 mois et de 2 à 6 ans dans l'étude de Gillet et coll., les taux d'éruption généralisée, d'éruption varicelliforme, d'éruption ressemblant à celle de la rougeole ou de la rubéole, de douleur locale et d'œdème étaient tous comparables aux taux dans les sous-groupes témoins correspondants, qui avaient reçu le RRO+V⁽¹⁶⁾. L'érythème localisé (toute taille) était significativement plus fréquent dans le groupe RROV (28 %) que dans le groupe RRO+V (12-13 %) chez les enfants de 15 à 23 mois mais non par rapport à ceux de 2 à 6 ans. Le taux d'érythème de > 20 mm ne différait pas significativement du groupe d'étude au groupe témoin quel que soit le groupe d'âge. L'apparition d'une fièvre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ dans les 14 jours suivant la vaccination chez les enfants de 15 à 23 mois était plus fréquente dans le sous-groupe RROV (41 %) que dans le sous-groupe RRO+V (32 %). La proportion d'enfants de 2 à 6 ans qui ont signalé une fièvre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ était similaire dans les deux sous-groupes (16 % et 21 %, respectivement). Les taux de fièvre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ étaient également significativement plus élevés chez les enfants de 15 à 23 mois que chez ceux de 2 à 6 ans dans le groupe à l'étude et le groupe témoin. Le taux de fièvre de grade 3 ($\geq 39,5^{\circ}\text{C}$) après la vaccination n'était pas significativement différent d'un groupe à l'autre (2 à 3 % chacun). Une fièvre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ a également été observée jusqu'à 42 jours après la vaccination; les taux étaient toujours plus élevés dans les sous-groupes RROV (53 % et 30 % chez les 15 à 23 mois et 2 à 6 ans, respectivement, que dans les sous-groupes RRO+V (44 % et 30 %, respectivement).

Dans l'étude où le RROV a été administré en même temps que le DCaT-VHB-VPI/Hib, le taux d'érythème localisé, d'œdème et d'éruption cutanée aux points d'injection du RROV et du DCaT-HBV-IPV/Hib dans le groupe covacciné était comparable au taux dans les groupes ayant reçu un des deux vaccins séparément⁽¹⁵⁾. Le taux de fièvre dans le groupe covacciné était comparable à celui dans le groupe RROV (76 % contre 74 %, respectivement) et était dans les deux cas plus élevé que dans le groupe DCaT-VHB-VPI/Hib (48 %), ce qui donne à penser qu'il est plus probable que le RROV soit responsable de la fièvre dans le groupe covacciné.

Convulsions fébriles après la première dose de ProQuad^{MC} aux É.-U. (non homologué actuellement au Canada)

Des convulsions fébriles sont signalées chez 2 à 5 % des enfants entre l'âge de 3 mois et de 5 ans⁽²⁰⁾. Elles sont fréquemment associées à des infections virales sous-jacentes et peuvent survenir après des vaccinations chez les enfants. Les convulsions fébriles qui sont généralisées mais de courte durée (< 15 minutes), qui apparaissent au plus fort de la fièvre et

that do not recur after treating the fever are generally considered benign, with an excellent neurological prognosis.⁽²⁷⁾ A benign febrile seizure occurring after immunization is not considered a contraindication for future vaccination with either the same, or other childhood vaccines (CIG 2006, p. 77⁽¹⁾).

Febrile seizures that may occur after MMRV vaccination deserve further discussion because of an association recently reported in the U.S.⁽²⁸⁾ The rate of febrile seizure in children receiving the first dose of ProQuad™, Merck Inc. (currently not authorized in Canada), was higher when compared with children receiving MMR and varicella vaccines administered separately. In a post-licensure study using the Vaccine Safety Datalink or VSD [with 43,353 children aged 12 to 23 months who received MMRV vaccine and 314,599 children who received MMR and varicella (MMR+V) vaccines separately], the febrile seizure rate seven to 10 days after vaccination was nine per 10,000 vaccinations among the MMRV recipients, compared with four per 10,000 vaccinations among the MMR+V recipients (adjusted odds ratio = 2.3; 95% confidence interval [CI]: 1.6–3.2; $p < 0.0001$).⁽²⁸⁾ It was estimated that one additional febrile seizure would occur among every 2,000 children immunized with MMRV, compared with children vaccinated with MMR+V. Of the 166 children who experienced febrile seizures after vaccination, 26 (16%) were hospitalized, with no fatality.

In a separate post-marketing study by Merck Inc. involving children aged 12 to 60 months (where 99% were aged 12 to 23 months), the investigators reported a 2.3 times (95% CI: 0.6–9.0) higher relative risk for febrile seizures five to 12 days after MMRV vaccination ($n = 14,263$ children; rate = 5 per 10,000 vaccinations), when compared with a historic control group of children vaccinated with MMR+V at the same visit ($n = 14,263$ children; rate = 2 per 10,000 vaccinations).⁽²⁹⁾ This study by Merck Inc. was later expanded to encompass a larger sample size, $n = 31,298$ children for each of two groups, with similar results. The rate of febrile seizures five to 12 days after first vaccination with MMRV was 0.7/1,000 doses, as compared with 0.32/1,000 doses in the MMR+V group (RR = 2.2, 95% CI: 1.04–4.65).

The incidence of febrile seizures after a second dose of ProQuad™ administered at 4 to 6 years of age in the U.S. was not assessed by the VSD and Merck Inc. studies.⁽²⁸⁾ However, the second dose of ProQuad™ is less likely to cause fever as compared with the first dose, and the risk of febrile seizure is lower among children aged 4 to 6 years than in infants. In February 2008, the ACIP changed its 2007 recommendations by no longer expressing a preference for use of MMRV vaccine over separate injections of MMR vaccine and varicella vaccine (implying either MMRV or MMR+V may be used for the first dose).⁽²⁸⁾

Febrile Seizures after Priorix-Tetra™

The rate of febrile seizures after the administration of the GSK's MMRV vaccine Priorix-Tetra™ has not been reported to be higher when compared with MMR+V administered separately. This is in spite of the observed higher rate of fever ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$,

qui ne réapparaissent pas après le traitement de la fièvre sont généralement considérées comme bénignes, et le pronostic neurologique est excellent⁽²⁷⁾. Des convulsions fébriles bénignes survenant après la vaccination ne sont pas considérées comme une contre-indication de l'administration future du même vaccin ou d'un autre vaccin destiné aux enfants (GCI 2006, p. 84)⁽¹⁾.

Il convient d'étudier de plus près les convulsions fébriles qui peuvent se produire après l'administration du RROV, car une association a été récemment signalée aux É.-U.⁽²⁸⁾ Le taux de convulsions fébriles chez les enfants qui avaient reçu la première dose de ProQuad™, de Merck Frosst Inc. (actuellement non homologué au Canada), était plus élevé que chez les enfants qui avaient reçu le RRO et le vaccin contre la varicelle séparément. Dans une étude post-homologation basée sur le Vaccine Safety Datalink ou VSD [43 353 enfants âgés de 12 à 23 mois ayant reçu le vaccin RROV et 314 599 enfants ayant reçu le RRO et le vaccin contre la varicelle (RRO+V) séparément], le taux de convulsions fébriles 7 à 10 jours après la vaccination s'élevait à 9 pour 10 000 vaccinations dans le groupe RROV, comparativement à 4/10 000 vaccinations dans le groupe RRO+V (rapport de cotes ajusté = 2,3; intervalle de confiance à 95 % [IC] = 1,6-3,2; $p < 0,0001$)⁽²⁸⁾. Les auteurs de l'étude ont estimé qu'un épisode additionnel de convulsions fébriles surviendrait chez 2 000 enfants ayant reçu le RROV, comparativement aux enfants vaccinés au moyen du RRO+V. Des 166 enfants qui ont présenté des convulsions fébriles après la vaccination, 26 (16 %) ont été hospitalisés, mais aucun n'est décédé.

Dans une étude post-commercialisation distincte effectuée par Merck Frosst auprès d'enfants de 12 à 60 mois (99 % d'entre eux étant âgés de 12 à 23 mois), le risque relatif de convulsions fébriles était 2,3 fois plus élevé (IC à 95 % = 0,6-9,0) 5 à 12 jours après l'administration du RROV ($n = 14\,263$ enfants; taux = 5 pour 10 000 vaccinations) que le taux relevé dans un groupe témoin historique d'enfants ayant reçu les vaccins RRO+V lors de la même consultation ($n = 14\,263$ enfants; taux = 2 pour 10 000 vaccinations)⁽²⁹⁾. Cette étude de Merck Frosst a été par la suite élargie pour inclure un plus grand nombre de sujets, $n = 31\,298$ enfants dans chacun des deux groupes, et a abouti à des résultats similaires. Le taux de convulsions fébriles 5 à 12 jours après la première vaccination par le RROV était de 0,7/1 000 doses comparativement à 0,32/1 000 doses dans le groupe RRO+V (RR = 2,2, IC à 95 % = 1,04-4,65).

L'incidence de convulsions fébriles après une deuxième dose de ProQuad™ administrée à l'âge de 4 à 6 ans aux É.-U. n'a pas été évaluée dans les études du VSD et de Merck Frosst⁽²⁸⁾. Toutefois, la deuxième dose de ProQuad™ risque moins de causer une fièvre que la première dose, et le risque de convulsions fébriles est plus faible chez les enfants de 4 à 6 ans que chez les nourrissons. En février 2008, l'ACIP a modifié ses recommandations de 2007, en disant ne plus préférer le RROV à des injections séparées du RRO et du vaccin contre la varicelle (sous-entendant que le RROV ou le RRO+V peuvent être utilisés pour la première dose)⁽²⁸⁾.

Convulsions fébriles après l'administration de Priorix-Tetra™

Le taux de convulsions fébriles après l'administration du vaccin RROV de GSK, Priorix-Tetra™, ne semble pas plus élevé que celui associé aux vaccins RRO+V injectés séparément, même si les taux de fièvre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, mais non de fièvre $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$) sont plus élevés après la première dose

although not for $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$) after the first dose of MMRV in children under 2 years of age. It is unclear whether the less common occurrence of febrile seizure can be attributed to the lower potency of varicella present in Priorix-TetraTM, compared with ProQuadTM (Table 1), or whether studies of Priorix-TetraTM to date have been too small to detect a true difference in febrile seizures. In the study by Schuster et al., where two doses of MMRV, or MMRV followed by MMR were administered six weeks apart in children 10 to 21 months of age, febrile seizure was uncommon and comparable in both MMRV [three out of 732 (0.4%); only one of the three was deemed to be related to vaccination] and MMR+V [one out of 232 (0.4%)] groups.⁽⁹⁾ Gillet et al. also documented febrile seizures occurring in their cohort of 458 children aged 15 months to 6 years previously vaccinated with MMR, and randomized to receive either MMRV, or MMR+V followed by a dose of V six to eight weeks later. Only one patient in the control group had a febrile seizure after both the MMR+V and V vaccinations.⁽¹⁰⁾ Consequently, larger post-licensure studies may be needed to document if there is any increase in febrile seizure rates after Priorix-TetraTM.

For surveillance purposes, the Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT) surveillance system in Canada is designed to provide data on children hospitalized for febrile seizures after receiving childhood vaccines (which would include MMRV) in 12 pediatric tertiary care centres. Vaccine providers are also encouraged to report any cases presenting with febrile seizures within 30 days post-MMRV to the Canadian Adverse Event Following Immunization Surveillance System (CAEFISS) at PHAC. In April 2008, Quebec replaced separate MMR and univalent varicella vaccination with a single dose of Priorix-TetraTM for routine immunization of children at 12 months of age. The Institut national de santé publique du Québec conducts ongoing surveillance for adverse events following immunization, and may be able to determine the rate of febrile seizures in children after receiving Priorix-TetraTM.

Risk of Zoster after MMRV

The risk of zoster after vaccination with either one or two doses of MMRV is currently unknown, as the follow-up periods in the studies were not sufficiently long enough to determine this complication rate.

Contraindications

MMRV is contraindicated in:

- Persons with anaphylaxis after previous administration of MMRV or the corresponding MMR or univalent varicella vaccines (suspected or proven hypersensitivity to one of the vaccine antigens, neomycin or any other component of the vaccine). Note that GSK's Priorix-TetraTM and VarilixTM do not contain gelatin (unlike the corresponding Merck Inc. vaccines, ProQuadTM and Varivax-IIITM, which do). Priorix-TetraTM is therefore not a contraindication in persons with a specific hypersensitivity to gelatin.
- Persons with impaired immune function, including primary or secondary immunodeficiency disorders.

de RROV chez les enfants de moins de 2 ans. On ignore si la survenue moins fréquente de convulsions fébriles peut être attribuée à la plus faible puissance du composant antivarielleux dans Priorix-Tetra^{MC} que dans ProQuadTM (tableau 1) ou si les études effectuées à ce jour sur Priorix-Tetra^{MC} ont été trop petites pour détecter une différence véritable dans le taux de convulsions fébriles. Dans l'étude de Schuster et coll., 2 doses du RROV ou une dose du RROV suivie d'une dose de RRO ont été administrées à 6 semaines d'intervalle chez des enfants âgés de 10 à 21 mois : les convulsions fébriles étaient peu fréquentes et les taux étaient comparables dans les groupes RROV [3/732 (0,4 %); seulement un des trois cas semble être associé à la vaccination] et RRO+V [1/232 (0,4 %)]⁽⁹⁾. Gillet et coll. ont également relevé des convulsions fébriles dans leur cohorte de 458 enfants âgés de 15 mois à 6 ans qui avaient déjà été vaccinés par le RRO et qui ont été sélectionnés au hasard pour recevoir soit le RROV soit le RRO+V suivi d'une dose du vaccin V 6 à 8 semaines plus tard. Seul 1 patient dans le groupe témoin a présenté des convulsions fébriles après le RRO+V, et après le vaccin V⁽¹⁰⁾. Des études post-homologation de plus grande envergure devront donc être effectuées pour confirmer s'il y a une augmentation des taux de convulsions fébriles après l'administration de Priorix Tetra^{MC}.

Le système de surveillance IMPACT, présent dans 12 centres pédiatriques de soins tertiaires au Canada, fournit des données de surveillance sur les enfants qui ont été hospitalisés pour des convulsions fébriles après avoir reçu un vaccin destiné aux enfants (ce qui inclurait le RROV). On encourage également les vaccinateurs à signaler tout cas de convulsions fébriles survenu dans les 30 jours suivant l'administration du RROV au Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI), de l'ASPC. En avril 2008, le Québec a remplacé la vaccination distincte par le RRO et le vaccin monovalent contre la varicelle par l'administration d'une seule dose de Priorix-Tetra^{MC} pour la vaccination systématique des enfants à l'âge de 12 mois. L'Institut national de santé publique du Québec exerce une surveillance continue des effets secondaires suivant l'immunisation et peut être en mesure de déterminer le taux de convulsions fébriles chez les enfants après la réception de Priorix Tetra^{MC}.

Risque de zona après l'administration du RROV

Le risque de zona suivant l'administration soit d'une ou de deux doses du RROV demeure incertain, car les périodes de suivi dans les études examinées n'étaient pas assez longues pour qu'on puisse déterminer la fréquence de cette complication.

Contre-indications

Le RROV est contre-indiqué chez les sujets suivants :

- Les personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique au vaccin RROV ou aux vaccins RRO ou monovalent contre la varicelle correspondants (hypersensibilité soupçonnée ou démontrée à l'un des antigènes vaccinaux, à la néomycine ou à tout autre composant du vaccin). Il convient de noter que Priorix-Tetra^{MC} de GSK et Varilix^{MC} ne contiennent pas de gélatine (à la différence des vaccins correspondants de Merck Frosst, ProQuadTM et Varivax-III^{MC}). Priorix-Tetra^{MC} n'est donc pas contre-indiqué chez les personnes hypersensibles à la gélatine.
- Les personnes présentant un déficit immunitaire, notamment une immunodéficience primitive ou secondaire.

- Pregnancy should not be a major issue with the use of MMRV since it is not recommended for children over 12 years of age; however, the following points are repeated as a reminder. Pregnancy should be avoided for at least 4 weeks (the manufacturer recommends three months) after vaccination with MMRV. Limited information available to date does not indicate any increased risk of congenital infection after inadvertent exposure to rubella or varicella vaccines (see CIG 2006, p. 108–109).⁽¹⁾ Consequently, inadvertent exposure to MMRV vaccine during pregnancy does not constitute a reason to recommend termination of that pregnancy.

Precautions

- The measles and mumps components are produced in chick embryo cell culture, while the rubella and varicella components in MRC-5 cells. While MMRV may contain traces of egg protein, the situation should be similar to MMR, where the amount of egg protein appears to be insufficient to cause an allergic reaction in egg-allergic persons (refer to CIG 2006, p. 85–86 for further details).⁽¹⁾ Skin testing with MMRV is not recommended prior to vaccination. As for all vaccines, immunization should be performed by personnel with the capability and facilities to manage adverse events post-vaccination.
- Transmission of measles, mumps and rubella vaccine viruses from vaccinees to susceptible contacts has not previously been documented even though pharyngeal excretion of the rubella virus may occur from seven to 28 days after vaccination. Transmission of varicella vaccine virus occurs rarely between vaccinees who develop a varicella-like rash and susceptible close contacts.⁽¹⁾
- Similar to MMR and varicella vaccines, MMRV should be delayed for three to 11 months following the administration of Immune Globulin (IG) or blood products (please refer to the Canadian Immunization Guide 2006, p. 54 for the specific delay period following each product).⁽¹⁾ MMRV need not be delayed if only washed red blood cells (RBCs) or palivizumab (RSV monoclonal antibody) were used.
- The manufacturer recommends avoidance of salicylate use for six weeks after MMRV immunization because of an association between wild-type varicella, salicylate therapy and Reye's syndrome. Physicians should weigh the theoretical risks associated with varicella vaccine against the known risks associated with wild-type varicella infection. Adverse events have so far not been reported with the use of salicylates after varicella immunization. Consequently, children and adolescents with conditions requiring chronic salicylate therapy should be considered for immunization, with close subsequent monitoring.
- Administration of MMRV should be postponed in persons with severe acute febrile illness. The presence of a minor infection, such as an upper respiratory infection with rhinorrhea, should not result in deferral of vaccination.

- La grossesse ne devrait pas être un problème majeur dans le cas du RROV vu que le vaccin n'est pas recommandé pour les enfants de plus de 12 ans; nous répétons cependant les points suivants à titre de rappel. Il faut éviter de tomber enceinte pendant au moins 4 semaines (le fabricant recommande trois mois) après la réception du RROV. Les données limitées dont on dispose jusqu'à maintenant n'indiquent pas que le risque d'infection congénitale serait accru après l'exposition accidentelle aux vaccins contre la rubéole ou la varicelle (voir le GCI 2006, p. 118)⁽¹⁾. L'administration par inadvertance du vaccin RROV durant la grossesse ne constitue donc pas un motif suffisant pour recommander l'interruption de la grossesse.

Précautions

- Les composants antirougeoleux et antiourliens sont produits dans une culture de fibroblastes de poulet, alors que les composants antirubéoleux et antivaricelleux sont cultivés sur des cellules MRC-5. Bien que le RROV puisse contenir des traces de protéines d'œuf, la situation devrait être la même que dans le cas du RRO, qui contient des protéines d'œuf en quantité insuffisante pour causer une réaction allergique chez les personnes allergiques aux œufs (se reporter au GCI 2006, pp. 94-95 pour plus de détails)⁽¹⁾. Les tests cutanés pour évaluer les réactions au RROV ne sont pas recommandés avant la vaccination. Comme pour tous les vaccins, l'immunisation devrait être effectuée par du personnel ayant la capacité et les ressources pour gérer les événements indésirables après la vaccination.
- Il n'existe pas de cas documenté de transmission des souches vaccinales des virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole par des vaccinés à des contacts réceptifs même si l'excrétion pharyngée du virus de la rubéole peut survenir 7 à 28 jours après la vaccination. La transmission de la souche vaccinale du virus de la varicelle est rare entre les vaccinés qui présentent une éruption varicelliforme et les contacts étroits réceptifs⁽¹⁾.
- Tout comme pour les vaccins RRO et contre la varicelle, il faut attendre de 3 à 11 mois après l'administration d'immunoglobulines (Ig) ou de produits sanguins avant d'injecter le RROV (prière de se reporter au *Guide canadien d'immunisation 2006*, p. 56 pour les intervalles recommandés après l'administration de chaque produit)⁽¹⁾. Il n'est pas nécessaire de reporter le RROV si l'on n'utilise que des globules rouges lavés ou du palivizumab (anticorps monoclonal contre le VRS).
- Le fabricant recommande d'éviter de prendre des salicylates pendant 6 semaines après la vaccination par le RROV à cause d'une association entre la varicelle de type sauvage, le traitement par les salicylates et le syndrome de Reye. Les médecins devraient soulever les risques théoriques associés au vaccin contre la varicelle et les risques connus liés à la varicelle de type sauvage. Aucun événement indésirable n'a encore été signalé en rapport avec l'usage de salicylates après l'immunisation contre la varicelle. Les enfants et les adolescents souffrant de troubles nécessitant un traitement prolongé par les salicylates devraient donc être considérés comme des candidats à l'immunisation, à la condition qu'ils soient suivis de près par la suite.
- L'administration du RROV devrait être reportée chez les personnes présentant une maladie fébrile aiguë sévère. La présence d'une infection mineure telle qu'une infection des voies respiratoires supérieures accompagnée de rhinorrhée ne devrait pas entraîner le report de la vaccination.

Other Considerations

The cost-effectiveness of a one-dose and two-dose varicella (univalent vaccine) immunization program for children in Canada has been studied using mathematical modelling of varicella and zoster disease (see further discussion in the NACI statement "Varicella Vaccination Two-Dose Recommendations"⁽⁷⁾). Cost-effectiveness data for Canada using two doses of MMRV in place of univalent varicella vaccine are not yet available.

Research Priorities for MMRV Vaccine

- To determine the most effective ages for administering a two-dose MMRV schedule, and the duration of long-term protection afforded by two doses of MMRV vaccine in children.
- To establish post-marketing surveillance in order to determine the febrile seizure and zoster rates after MMRV vaccination in Canada.
- To determine whether MMRV is effective and safe in susceptible adolescents and adults, as well as in children with selected immunodeficiency disorders (where univalent varicella vaccine is currently permitted if clinical prerequisites are met).

Autres considérations

La rentabilité d'un programme de vaccination comportant une et deux doses du vaccin contre la varicelle (vaccin monovalent) à l'intention des enfants canadiens a été étudiée au moyen de modèles mathématiques de la varicelle et du zona (pour plus de détails, voir la déclaration du CCNI « Recommandations relatives à l'administration de deux doses du vaccin contre la varicelle »)⁽⁷⁾. On ne dispose pas encore de données sur la rentabilité au Canada de l'administration de deux doses du RROV au lieu du vaccin monovalent contre la varicelle.

Priorités de recherche pour le vaccin RROV

- Déterminer les âges où il est le plus efficace d'administrer une série de deux doses du RROV, et évaluer la durée de la protection à long terme conférée par l'administration de deux doses du RROV aux enfants.
- Établir une surveillance post-commercialisation afin de mesurer les taux de convulsions fébriles et de zona après la vaccination par le RROV au Canada
- Déterminer si le RROV est efficace et sûr chez les adolescents et adultes réceptifs, de même que chez les enfants souffrant de certains déficits immunitaires (cas où le vaccin monovalent contre la varicelle est actuellement autorisé si certaines conditions cliniques préalables sont respectées).

Table 1. Comparison of MMRV, MMR and Varicella (Var.) Vaccines by Manufacturer

Manufacturer	GlaxoSmithKline (GSK) Inc.			Merck Inc.		
Vaccines	MMR (Priorix™)	Var. (Varilrix™)	MMRV (Priorix-Tetra™)	MMR (MMR-II™)	Var. (Varivax-III™)	MMRV-U.S. (ProQuad™)
Authorized for use in Canada	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No**
Measles strain	Schwarz ≥ 3,3 log ₁₀ CCID ₅₀	Nil	Schwarz ≥ 3,0 log ₁₀ CCID ₅₀	Enders (Edmondston) ≥ 3,0 log ₁₀ CCID ₅₀	Nil	Enders (Edmondston) ≥ 3,0 log ₁₀ TCID ₅₀
Mumps strain	RIT4385JL* ≥ 3,7 log ₁₀ CCID ₅₀	Nil	RIT4385 JL ≥ 4,4 log ₁₀ CCID ₅₀	JL (B level) ≥ 3,7 log ₁₀ CCID ₅₀	Nil	JL ≥ 4,3 log ₁₀ TCID ₅₀
Rubella strain	Wistar RA 27/3 ≥ 3,0 log ₁₀ CCID ₅₀	Nil	Wistar RA 27/3 ≥ 3,0 log ₁₀ CCID ₅₀	Wistar RA 27/3 ≥ 3,0 log ₁₀ CCID ₅₀	Nil	Wistar RA 27/3 ≥ 3,0 log ₁₀ TCID ₅₀
Varicella strain	Nil	Oka ≥ 3,3 log ₁₀ PFU	Oka ≥ 3,3 log ₁₀ PFU	Nil	Oka-Merck ≥ 3,13 log ₁₀ PFU	Oka-Merck ≥ 3,99 log ₁₀ PFU
Age group	≥ 12 mos.	≥ 12 mos.	≥ 9 mos.*** - 6 years of age****	≥ 12 mos.	≥ 12 mos.	12 mos.-12 yrs.
Storage	Refrigerator	Refrigerator	Refrigerator	Refrigerator	Refrigerator	Freezer

* JL = Jeryl Lynn mumps vaccine strain. ** ProQuad™ is not authorized in Canada as of September 2009 (shown here to allow comparison of the minimum potencies of vaccine antigens). *** Authorized for use at 9 to 11 months of age, but not recommended by NACI. **** May be used in individuals up to 12 years of age based upon previous experience with separate component vaccines Priorix™ and Varilrix™.

Tableau 1. Comparaison des vaccins RROV, RRO et contre la varicelle (Var) selon le fabricant

Fabricant	GlaxoSmithKline (GSK) Inc.			Merck Frosst Inc.		
Vaccins	RRO (Priorix ^{MC})	Var (Varilrix ^{MC})	RROV (Priorix-Tetra ^{MC})	RRO (MMR-II ^{MC})	Var (Varivax-III ^{MC})	MMRV-É.-U. (ProQuad™)
Usage autorisé au Canada	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non**
Souche du virus de la rougeole	Schwarz ≥ 3,3 log ₁₀ DICC ₅₀	Aucune	Schwarz ≥ 3,0 log ₁₀ DICC ₅₀	Enders (Edmondston) ≥ 3,0 log ₁₀ DICC ₅₀	Aucune	Enders (Edmondston) ≥ 3,0 log ₁₀ DICT ₅₀
Souche du virus des oreillons	RIT4385JL* ≥ 3,7 log ₁₀ DICC ₅₀	Aucune	RIT 4385 JL ≥ 4,4 log ₁₀ DICC ₅₀	JL (niveau B) ≥ 3,7 log ₁₀ DICC ₅₀	Aucune	JL ≥ 4,3 log ₁₀ DICT ₅₀
Souche du virus de la rubéole	Wistar RA 27/3 ≥ 3,0 log ₁₀ DICC ₅₀	Aucune	Wistar RA 27/3 ≥ 3,0 log ₁₀ DICC ₅₀	Wistar RA 27/3 ≥ 3,0 log ₁₀ DICC ₅₀	Aucune	Wistar RA 27/3 ≥ 3,0 log ₁₀ DICT ₅₀
Souche du virus de la varicelle	Aucune	Oka ≥ 3,3 log ₁₀ UFP	Oka ≥ 3,3 log ₁₀ UFP	Aucune	Oka-Merck ≥ 3,13 log ₁₀ UFP	Oka-Merck ≥ 3,99 log ₁₀ UFP
Groupe d'âge	≥ 12 mois	≥ 12 mois	≥ 9 mois*** - 6 ans****	≥ 12 mois	≥ 12 mois	12 mois-12 ans
Conservation	Réfrigérateur	Réfrigérateur	Réfrigérateur	Réfrigérateur	Réfrigérateur	Congélateur

* JL = Souche vaccinale Jeryl Lynn contre les oreillons. ** ProQuad™ n'était pas autorisé au Canada en date de septembre 2009 (présenté ici pour permettre une comparaison des concentrations minimales des antigènes vaccinaux). *** Autorisé pour les enfants âgés de 9 à 11 mois; non recommandé par le CCNI. **** Peut être utilisé chez les sujets jusqu'à 12 ans selon l'expérience antécédente avec les composantes individuelles des vaccins Priorix^{MC} et Varilrix^{MC}.

Table 2. Summary of the Seroconversion (SC) Rates and Geometric Mean Titers (GMT) in Published Studies after 1 or 2 Doses of MMRV Vaccine

Study authors and journal [level of evidence]	Countries	# doses, N recd MMRV	Previous MMR, V	MMRV ^a schedule, N	Timing of tests	Measles		Mumps		Rubella		Varicella	
						%SC	GMT	%SC	GMT	%SC	GMT	%SC	GMT
Nolan et al. Vaccine Dec 2002 ⁽¹⁾ [II-2 (fair)]	Australia	1 dose N=79	Nil	12 mos.	Post	98	2,964	97	1,212	98	57.3	93	53.9
Knuf et al. Pediatr Infect Dis J Jan 2006 ⁽¹²⁾ [II-2 (good)]	Germany, Austria	2 doses N=311	Nil	12 mos. and 6 wks. later	Post-2 only	100	6,103.9	98	1,465.4	100	101.5	100	4,932.1
Vesikari et al. Pediatr Infect Dis J Feb 2007 ⁽¹³⁾ [II-2 (good)]	Finland	2 doses N=48	Nil	1 to 2 yrs. and 5 to 6 yrs.	Pre-2 Post-2	98 100	1,694 2,091	83 98	676 1,534	100 100	30 100	85 100	161 1,585
Goh et al. Infection May 2007 ⁽¹⁴⁾ [II-2 (good)]	Singapore	2 doses N=134	Nil	9 mos. and 12 mos.	Post-1 Post-2	93 100	2,907.7 4,199.7	85 100	977.8 2,140.7	100 100	64 98	100 100	406.4 4,074.7
Zepp et al. Eur J Pediatr Aug 2007 ⁽¹⁵⁾ [II-2 (good)]	Germany	1 dose N=451	Nil	12-23 mos.	Post- MMRV CoAdmin**	97.1 95.1	4,419.2 3,441.8	80.1 80.3	916.4 923.3	100 99.3	53.5 48.1	100 98.5	316.0 288.6
Schuster et al. Pediatr Infect Dis J Aug 2008 ⁽¹⁶⁾ [II-2 (good)]	Germany	2 doses N=732	Nil	10-21 mos. & 6 wks. later	Pre-2 Post-2	94.5 98.3	2,584.7 3,755.9	96.1 99.4	157.9 589.4	99.7 99.7	62.9 122.6	95.5 99.7	80.4 1,903.3
Gillet et al. Vaccine Jan 2009 ⁽¹⁶⁾ [II-2 (good)]	France, Germany, Italy	1 dose followed by 1 dose V 6-8 wks. later Total N=197	MMR ≥ 6 wks. previously (exact age unspecified)	15 mos -2 yrs. N=88 (varies with vaccine Ag)	Pre-MMRV Post- MMRV Post-V	87.5 98.9 -	1,485.5 2,428.1 -	92 100 -	927.2 5,662.7 -	96.6 100 -	92.7 122.9 -	4.6 97.6 100	- 93.2 1,312.4
				2 to 6 yrs. N=107 (varies with vaccine Ag)	Pre-MMRV Post- MMRV Post-V	95.3 100 -	1,811.5 2,833.0 -	92.5 100 -	1,348.5 6,603.7 -	99.1 100 -	90.4 165.7 -	11.2 97.9 100	- 88.2 1,109.6
Halperin et al. Vaccine May 2009 ⁽¹⁷⁾ [II-2 (good)]	Canada, Italy, Belgium	1 dose N=195	MMR+V at 12 mos.	15-75 mos. (med=54 mos.)	Pre Post	96.4 100	1,872.2 2,375.3	94.3 100	1,381.4 3,940.9	99.5 100	86.0 159.4	97.9 100	93.2 2,532.7

* Only MMRV groups are included in this table; please refer to the original studies for the results in the control groups. ** CoAdmin group = MMRV and DTaP-IPV-HBV-Hib given concurrently. Seroconversion (or seropositive for pre-vaccination titer) is as defined by the authors. Please refer to the original publications for the 95% confidence intervals (CI) for SC and GMT, and comparisons with the respective control groups. Note that GMTs are comparable within each study, and should not be compared between studies, mos. = months of age; yrs. = years of age; wks. = weeks between doses; V = univalent varicella vaccine; recd. = received

Tableau 2. Résumé des taux de séroconversion (SC) et des titres moyens géométriques (TMG) après une ou deux doses du vaccin RROV dans les études publiées

Auteurs de l'étude et revue [niveau de preuve]	Pays	N° de doses, N reçu RROV	RRO, V antérieurs	Calendrier RROV*, N	Moment des tests	Rougeole		Oreillons		Rubéole		Varicelle	
						% S C	TMG	% S C	TMG	% S C	TMG	% S C	TMG
Nolan et coll. Vaccine Déc. 2002 ⁽¹¹⁾ [II-2 (assez bonne)]	Australie	1 dose N=79	Aucune	12 m	Post	98	2 964	97	1 212	98	57,3	93	53,9
Knuf et coll. Pediatr Infect Dis J Janv. 2006 ⁽¹²⁾ [II-2 (bonne)]	Allemagne, Autriche	2 doses N=311	Aucune	12 m et 6 sem. plus tard	Post-2 seulement	100	6 103,9	98	1 465,4	100	101,5	100	4 932,1
Vesikari et coll. Pediatr Infect Dis J Févr. 2007 ⁽¹³⁾ [II-2 (bonne)]	Finlande	2 doses N=48	Aucune	1-2 ans et 5-6 ans	Pre-2 Post-2	98 100	1 694 2 091	83 98	676 1 534	100 100	30 100	85 100	161 1 585
Goh et coll. Infection Mai 2007 ⁽¹⁴⁾ [II-2 (bonne)]	Singapour	2 doses N=134	Aucune	9 m et 12 m	Post-1 Post-2	93 100	2 907,7 4 199,7	85 100	977,8 2 140,7	100 100	64 98	100 100	406,4 4 074,7
Zepp et coll. Eur J Pediatr Août 2007 ⁽¹⁵⁾ [II-2 (bonne)]	Allemagne	1 dose N=451	Aucune	12-23 m	Post-RROV Covaccine**	97,1 95,1	4 419,2 3 441,8	80,1 80,3	916,4 923,3	100 99,3	53,5 48,1	100 98,5	316,0 288,6
Schuster et coll. Pediatr Infect Dis J Août 2008 ⁽⁹⁾ [II-2 (bonne)]	Allemagne	2 doses N=732	Aucune	10-21 m et 6 sem. plus tard	Pre-2 Post-2	94,5 98,3	2 584,7 3 755,9	96,1 99,4	157,9 589,4	99,7 99,7	62,9 122,6	95,5 99,7	80,4 1 903,3
Grillet et coll. Vaccine Janv. 2009 ⁽¹⁶⁾ [II-2 (bonne)]	France, Allemagne, Italie	1 dose suivie par 1 dose V 6-8 sem. plus tard Total N=197	RRO ≥ 6 sem. auparavant (âge exact non précisé)	15 m-2 ans N=88 (varie selon l'Ag vaccinal)	Pre-RROV Post-RROV Post-Var	87,5 98,9 -	1 485,5 2 428,1 -	92 100 -	927,2 5 662,7 -	96,6 100 -	92,7 122,9 -	4,6 97,6 100	- 93,2 1 312,4
				2-6 ans N=107 (varie selon l'Ag vaccinal)	Pre-RROV Post-RROV Post-Var	95,3 100 -	1 811,5 2 833,0 -	92,5 100 -	1 348,5 6 603,7 -	99,1 100 -	90,4 165,7 -	11,2 97,9 100	- 88,2 1 109,6
Halperin et coll. Vaccine Mai 2009 ⁽¹⁷⁾ [II-2 (bonne)]	Canada, Italie, Belgique	1 dose N=195	RRO+V à 12 m	15-75 m (méd.=54 m)	Pre Post	96,4 100	1 872,2 2 375,3	94,3 100	1 381,4 3 940,9	99,5 100	86,0 159,4	97,9 100	93,2 2 532,7

* Seuls les groupes ayant reçu le RROV sont inclus dans ce tableau; prière de se reporter aux études originales pour connaître les résultats obtenus dans les groupes témoins. ** Groupe covacciné = RROV et DC aT-VPI-VHB-Hib administrés simultanément. La séroconversion (ou la séropositivité d'après le titre d'anticorps avant la vaccination) est conforme à la définition donnée par les auteurs. Prière de se reporter aux publications originales pour les intervalles de confiance à 95 % pour la SC et les TMG ainsi que les comparaisons avec les groupes témoins respectifs. Il convient de noter que les TMG sont comparables à l'intérieur de chaque étude et ne devraient pas être comparés d'une à l'autre. m = âge en mois, ans = âge en ans, sem = semaines entre les doses. V = vaccin monovalent contre la varicelle.

Table 3. Quality and Strength of Evidence⁽³⁰⁻³²⁾

Level of evidence based on research design	
I	Evidence obtained from at least one properly randomized, controlled trial.
II-1	Evidence obtained from well-designed, controlled trials without randomization.
II-2	Evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one centre or research group (including immunogenicity studies).
II-3	Evidence obtained from comparisons between times or places with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments could also be included in this category.
III	Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies or reports of expert committees.
Quality (internal validity) rating	
Good	A study (including meta-analyses or systematic reviews) that meets all design-specific criteria* well.
Fair	A study (including meta-analyses or systematic reviews) that does not meet (or it is not clear that it meets) at least one design-specific criterion* but has no known "fatal flaw."
Poor	A study (including meta-analyses or systematic reviews) that has at least one design-specific* "fatal flaw," or an accumulation of lesser flaws to the extent that the results of the study are not deemed able to inform recommendations.
*General design specific criteria are outlined in Harris et al., 2001. ⁽³²⁾	
NACI recommendation for immunization: grades	
A	NACI concludes that there is good evidence to recommend immunization.
B	NACI concludes that there is fair evidence to recommend immunization.
C	NACI concludes that the existing evidence is conflicting and does not allow making a recommendation for or against immunization; however, other factors may influence decision.
D	NACI concludes that there is fair evidence to recommend against immunization.
E	NACI concludes that there is good evidence to recommend against immunization.
I	NACI concludes that there is insufficient evidence (in either quantity and/or quality) to make a recommendation; however, other factors may influence decision making.

Tableau 3. Qualité des données et fermeté des recommandations⁽³⁰⁻³²⁾

Niveaux de preuve fondés sur la méthodologie de la recherche	
I	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.
II-1	Données obtenues dans le cadre d'essais comparatifs bien conçus, sans randomisation.
II-2	Données obtenues dans le cadre d'études analytiques de cohortes ou cas témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche (y compris les études d'immunogénicité).
II-3	Données obtenues à partir de comparaisons entre les périodes ou des endroits, avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires d'expériences non comparatives pourraient figurer dans cette catégorie.
III	Opinions exprimées par des sommités dans le domaine et reposant sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts.
Cote de qualité (validité interne)	
Bonne	Étude (notamment les méta-analyses ou les études systématiques) répondant bien à tous les critères propres à la méthodologie*.
Assez bonne	Étude (notamment les méta-analyses ou les études systématiques) ne répondant pas (ou du moins pas clairement) à au moins un critère propre à la méthodologie*, mais n'ayant pas de lacune majeure connue.
Médiocre	Étude (notamment les méta-analyses ou les études systématiques) ayant au moins une lacune majeure propre à la méthodologie* ou une accumulation de lacunes moins importantes ne permettant pas de formuler des recommandations à partir des résultats obtenus.
*Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans l'article de Harris et coll., 2001. ⁽³²⁾	
Recommandations du CCNI concernant l'immunisation — Catégories	
A	Les données probantes sont suffisantes pour recommander l'immunisation.
B	Les données probantes sont acceptables pour recommander l'immunisation.
C	Les données probantes sont contradictoires et ne permettent pas de faire une recommandation pour ou contre l'immunisation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décision.
D	Les données probantes sont acceptables pour déconseiller l'immunisation.
E	Les données probantes sont suffisantes pour déconseiller l'immunisation.
I	Les données probantes sont insuffisantes (en quantité ou en qualité) pour formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décision.

References

- (1) National Advisory Committee on Immunization. Canadian Immunization Guide (CIG). 7th ed. Public Health Agency of Canada; 2006.
- (2) NACI. Statement on mumps vaccine. *Can Commun Dis Rep*. 2007;33(ACS-8):1-9.
- (3) NACI. Update on varicella. *Can Commun Dis Rep*. 2004;30:1-26.
- (4) Marin M, Guris D, Chaves SS et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56(RR-4):1-40.
- (5) Campbell A, Tan B, Ismail S. Literature review on one and two dose varicella vaccination. PHAC. 2010. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/index-eng.php>.
- (6) Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: A review of successes and challenges. *Pediatrics*. 2008;122(3):e744-51.
- (7) NACI. An Advisory Committee Statement (ACS). Varicella vaccination two-dose recommendations. *Can Commun Dis Rep*. In press 2010.
- (8) Kreth HW, Lee BW, Kosuwon P et al. Sixteen years of global experience with the first refrigerator-stable varicella vaccine (Varilrix). *BioDrugs*. 2008;22(6):387-402.
- (9) Schuster V, Otto W, Maurer L et al. Immunogenicity and safety assessments after one and two doses of a refrigerator-stable tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children during the second year of life. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(8):724-30.
- (10) Czajka H, Schuster V, Zepp F et al. A combined measles, mumps, rubella and varicella vaccine (Priorix-Tetra): Immunogenicity and safety profile. *Vaccine*. 2009;27(47):6504-11.
- (11) Nolan T, McIntyre P, Robertson D et al. Reactogenicity and immunogenicity of a live attenuated tetravalent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine. *Vaccine*. 2002;21(3-4):281-9.
- (12) Knuf M, Habermehl P, Zepp F et al. Immunogenicity and safety of two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(1):12-8.
- (13) Vesikari T, Baer M, Willems P. Immunogenicity and safety of a second dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children aged 5 to 6 years. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(2):153-8.
- (14) Goh P, Lim FS, Han HH et al. Safety and immunogenicity of early vaccination with two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine in healthy children from 9 months of age. *Infection*. 2007;35(5):326-33.

Références

- (1) Comité consultatif national de l'immunisation. Guide canadien d'immunisation 2006. 7^e Édition. Agence de la santé publique du Canada, 2006.
- (2) Comité consultatif national de l'immunisation. Déclaration sur le vaccin contre les oreillons. *RMTC* 2007 août 1. 33 (DCC-8):1-9.
- (3) Comité consultatif national de l'immunisation. Mise à jour sur la varicelle. *RMTC* 2004 fév 1. 30:1-26.
- (4) Marin M, Guris D, Chaves SS et coll. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007 Jun 22. 56 (RR-4):1-40.
- (5) Campbell A, Tan B, Ismail S. Revue de la littérature sur la vaccination contre la varicelle à l'aide d'une ou de deux doses Agence de la santé publique du Canada. *RMTC* Sous presse 2010. <http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/index-fra.php>.
- (6) Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: A review of successes and challenges. *Pediatrics*. 2008 Sep. 122(3):e744-e751.
- (7) Comité consultatif national de l'immunisation. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). Recommandations relatives à l'administration de deux doses du vaccin contre la varicelle. *RMTC* Sous presse 2010.
- (8) Kreth HW, Lee BW, Kosuwon P et coll. Sixteen years of global experience with the first refrigerator-stable varicella vaccine (Varilrix). *BioDrugs*. 2008. 22(6):387-402.
- (9) Schuster V, Otto W, Maurer L et coll. Immunogenicity and safety assessments after one and two doses of a refrigerator-stable tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children during the second year of life. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Aug. 27(8):724-30.
- (10) Czajka H, Schuster V, Zepp F et coll. A combined measles, mumps, rubella and varicella vaccine (Priorix-Tetra): Immunogenicity and safety profile. *Vaccine*. 2009 Nov 5. 27(47):6504-11.
- (11) Nolan T, McIntyre P, Robertson D et coll. Reactogenicity and immunogenicity of a live attenuated tetravalent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine. *Vaccine*. 2002 Dec 13. 21(3-4):281-9.
- (12) Knuf M, Habermehl P, Zepp F et coll. Immunogenicity and safety of two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jan. 25(1):12-8.
- (13) Vesikari T, Baer M, Willems P. Immunogenicity and Safety of a Second Dose of Measles-Mumps-Rubella-Varicella Vaccine in Healthy Children Aged 5 to 6 Years. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Feb. 26(2):153-8.
- (14) Goh P, Lim FS, Han HH et coll. Safety and immunogenicity of early vaccination with two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine in healthy children from 9 months of age. *Infection*. 2007 Oct. 35(5):326-33.

- (15) Zepp F, Behre U, Kindler K et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine co-administered with a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in healthy children aged 12–23 months. *Eur J Pediatr*. 2007;166(8):857–64.
- (16) Gillet Y, Steri GC, Behre U et al. Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine followed by one dose of varicella vaccine in children aged 15 months–2 years or 2–6 years primed with measles-mumps-rubella (MMR) vaccine. *Vaccine*. 2009;27(3):446–53.
- (17) Halperin SA, Ferrera G, Scheifele D et al. Safety and immunogenicity of a measles-mumps-rubella-varicella vaccine given as a second dose in children up to six years of age. *Vaccine*. 2009;27(20):2701–6.
- (18) Habermehl P, Zepp F, Sanger R et al. Assessment of varicella breakthrough cases one year after administration of two doses of a measles, mumps, rubella, varicella vaccine in the second year of life. Abstract presented at the 24th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Basel, Switzerland. 2006 May 3–5.
- (19) Zepp F, Otto W, Helm K et al. Antibody persistence and varicella breakthrough case assessment two years after administration of a measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine in children aged 11–23 months. Abstract presented at 25th Annual Meeting of ESPID. Porto, Portugal. 2007 May 2.
- (20) Zepp F, Manegold-Randel D, Helm K et al. Antibody persistence and varicella breakthrough case assessment three years after administration of two doses of measles, mumps, rubella, varicella (MMRV) vaccine in children aged 11–23 months. Abstract presented at the 26th Annual Meeting of ESPID. Graz, Austria. 2008 May 13.
- (21) Zepp F, Sanger R, Otto W et al. Persistence of functional antibodies against mumps remains high one year after administration of two doses of a measles, mumps, rubella, varicella (MMRV) in the second year of life. Abstract presented at 24th Annual Meeting of ESPID. Basel, Switzerland. 2006 May 5.
- (22) NACI. Varizig as the varicella zoster immune globulin for the prevention of varicella in at-risk patients. *Can Commun Dis Rep*. 2006;32(ACS-8):1–7.
- (23) Gould PL, Leung J, Scott C et al. An outbreak of varicella in elementary school children with two-dose varicella vaccine recipients, Arkansas, 2006. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(8):678–81.
- (24) Knuf M, Zepp F, Meyer CU et al. Safety, immunogenicity and immediate pain of intramuscular versus subcutaneous administration of a measles-mumps-rubella-varicella vaccine to children aged 11–21 months. *Eur J Pediatr*. 2010;169(8):925–33.
- (15) Zepp F, Behre U, Kindler K et coll. Immunogenicity and safety of a tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine co-administered with a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in healthy children aged 12–23 months. *Eur J Pediatr*. 2007 Aug. 166(8):857–64.
- (16) Gillet Y, Steri GC, Behre U et coll. Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine followed by one dose of varicella vaccine in children aged 15 months–2 years or 2–6 years primed with measles-mumps-rubella (MMR) vaccine. *Vaccine*. 2009 Jan 14. 27(3):446–53.
- (17) Halperin SA, Ferrera G, Scheifele D et coll. Safety and immunogenicity of a measles-mumps-rubella-varicella vaccine given as a second dose in children up to six years of age. *Vaccine*. 2009 May 5. 27(20):2701–6.
- (18) Habermehl P, Zepp F, Sanger R et coll. Assessment of varicella breakthrough cases one year after administration of two doses of measles, mumps, rubella, varicella vaccine in the second year of life. Abstract presented at the 24th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Basel, Switzerland. 2006 May 3–5.
- (19) Zepp F, Otto W, Helm K et coll. Antibody persistence and varicella breakthrough case assessment two years after administration of a measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine in children aged 11–23 months (abstract). 25th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Porto, Portugal. 2007 May 2.
- (20) Zepp F, Manegold-Randel D, Helm K et coll. Antibody persistence and varicella breakthrough case assessment three years after administration of two doses of measles, mumps, rubella, varicella (MMRV) vaccine in children aged 11–23 months (abstract). 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Graz, Austria. 2008 May 13.
- (21) Zepp F, Sanger R, Otto W et coll. Persistence of functional antibodies against mumps remains high one year after administration of two doses of a measles, mumps, rubella, varicella (MMRV) in the second year of life (abstract). 24th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Basel, Switzerland. 2006 May 5.
- (22) Comité consultatif national de l'immunisation. VariZIGMC qu'on utilise comme immunoglobuline contre la varicelle pour la prévention chez les patients à risque. *RMTC*. 2006 Oct 15. 32 (DCC-8):1–7
- (23) Gould PL, Leung J, Scott C et coll. An outbreak of varicella in elementary school children with two-dose varicella vaccine recipients--Arkansas, 2006. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Aug. 28(8):678–81.
- (24) Knuf M, Zepp F, Meyer CU et coll. Safety, immunogenicity and immediate pain of intramuscular versus subcutaneous administration of a measles-mumps-rubella-varicella vaccine to children aged 11–21 months. *Eur J Pediatr*. 2010;169(8):925–33.

- (25) Vesikari T, Karvonen A, Lindblad N et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal nontypeable haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine coadministered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine in children aged 12 to 16 months. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(6):e47-56.
 - (26) Jones T, Jacobsen SJ. Childhood febrile seizures: overview and implications. *Int J Med Sci*. 2007;4(2):110-4.
 - (27) Warden CR, Zibulewsky J, Mace S et al. Evaluation and management of febrile seizures in the out-of-hospital and emergency department settings. *Ann Emerg Med*. 2003; 41(2):215-22.
 - (28) ACIP. Update: recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(10):258-60.
 - (29) Jacobsen SJ, Ackerson BK, Sy LS et al. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine*. 2009; 27(34):4656-61.
 - (30) Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Minister of Supply and Services Canada. 1994. Report and Cat. No. H21-117/1994E.
 - (31) New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*. 2003;169(3):207-8.
 - (32) Harris RP, Helfand M, Woolf SH et al. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med*. 2001;20(3 Suppl):21-35.
- (25) Vesikari T, Karvonen A, Lindblad N et coll. Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal nontypeable haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine coadministered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine in children aged 12 to 16 months. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(6):e47-56.
 - (26) Jones T, Jacobsen SJ. Childhood febrile seizures: overview and implications. *Int J Med Sci*. 2007. 4(2):110-4.
 - (27) Warden CR, Zibulewsky J, Mace S et coll. Evaluation and management of febrile seizures in the out-of-hospital and emergency department settings. *Ann Emerg Med*. 2003 Feb. 41(2):215-22.
 - (28) Advisory Committee on Immunization Practices. Update: recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008 Mar 14. 57(10):258-60.
 - (29) Jacobsen SJ, Ackerson BK, Sy LS et coll. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine*. 2009 Jul 23. 27(34):4656-61.
 - (30) Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Minister of Supply and Services Canada. 1994. Report No.: Report and Cat. No. H21-117/1994E.
 - (31) New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*. 2003 Aug 5. 169(3):207-8.
 - (32) Harris RP, Helfand M, Woolf SH et coll. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med*. 2001 Apr. 20(3 Suppl):21-35.

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious diseases for surveillance purposes. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada (PHAC) does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

For more information, please contact: <ccdr-rmtc@phac-aspc.gc.ca>.

(On-line) ISSN 1481-8531
©Minister of Health 2009

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses dans le but de faciliter leur surveillance. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) ne peut être tenue responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

Pour plus de détails, veuillez communiquer avec : <ccdr-rmtc@phac-aspc.gc.ca>.

(En direct) ISSN 1481-8531
©Ministre de la Santé 2009